# Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität an Patienten nach Operationen mit Tourniquet

Bruno Franz Xaver Kristen

1981

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546818_0003

Dissertationsdruckanstalt Werner Blasaditsch · Borhochstraße 1 · 8958 Füssen/Allgäu

Aus der chirurgischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. med. F. Holle

# Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität an Patienten nach Operationen mit Tourniquet.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians Universität zu München

vorgelegt von

Bruno Franz Xaver Kristen

aus

Wasserburg/Inn

1981

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. H. Bauer
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle
Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 3. Dezember 1981

UNIV. LEIDEN BIBL.

Herrn Provat-Dozent Dr. med. H. Bauer danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.
Die klinischen Untersuchungen waren nur durch das Entgegenkommen von Herrn Prof. Dr. F. Holle möglich, dem ich dafür besonders zu Dank verpflichtet bin.
Weiterhin möchte ich mich beim gesamten Personal der Poliklinik, insbesondere bei den Damen des Labors 304 bedanken.
Mein ganz besonderer Dank gebührt Herrn Dr. med. Hans Rath für seine jederzeit bereitwillige und großzügige Hilfe und Unterstützung bei der Planung, Durchführung und Abfassung dieser Dissertationsarbeit.

M e i n e n  E l t e r n

i n  D a n k b a r k e i t

g e w i d m e t

Inhaltsverzeichnis:


| | | |
|---|---|---|
| I. | Einleitung | Seite 7 |
| 1. | Allgemeines zur Fibrinolyse | Seite 8 |
| 2. | Fibrinolyse nach Operationen | Seite 11 |
| II. | Problemstellung | Seite 12 |
| III. | Methodik | Seite 13 |
| 1. | Krankengut | Seite 13 |
| 2. | Probenentnahme | Seite 14 |
| 3. | Eingriffzeiten | Seite 14 |
| 4. | Die Papierfibrinolyse | Seite 15 |
| 5. | Statistik | Seite 17 |
| IV. | Ergebnisse | Seite 24 |
| 1. | Extinktionswerte und Lyseprozente der Papierfibrinolyse | Seite 24 |
| 2. | Korrelationen | Seite 25 |
| 3. | Labordaten | Seite 5o |
| 4. | Zusammenfassung der Ergebnisse | Seite 54 |
| V. | Diskussion | Seite 56 |
| 1. | Literaturübersicht | Seite 56 |
| 2. | Das Verhalten der Fibrinolyse in den ersten Stunden nach der Operation | Seite 58 |
| 3. | Intraoperative Einflüsse auf das postoperative Fibrinolyseverhalten | Seite 58 |
| 4. | Mögliche Ursachen für dieses Verhalten | Seite 59 |
| VI. | Zusammenfassung | Seite 62 |
| VII. | Literaturverzeichnis | Seite 63 |
| VIII | Lebenslauf | Seite 7o |

## I. Einleitung

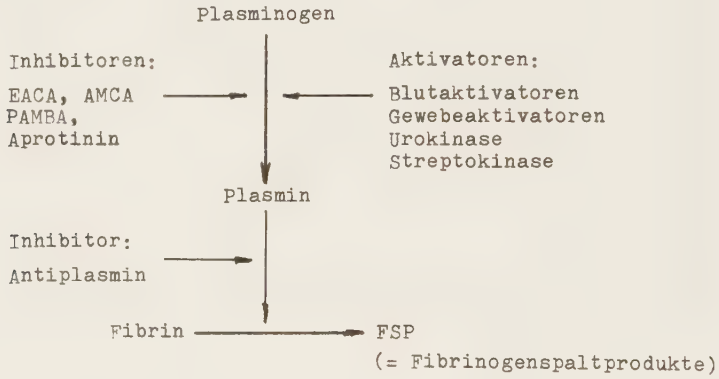
Viele Operationen an Gliedmaßen werden unter den Bedingungen der Blutsperre oder Blutleere zur besseren Übersicht im Operationsfeld und zur Vermeidung größerer Blutverluste durchgeführt. Dabei wurde unter anderem beobachtet, daß so behandelte Patienten eine geringere Zahl postoperativer Thrombosen aufweisen, vor allem, wenn die intraoperative Ischämie postoperativ mittels intermittierender Kompression einer Wade durch- und fortgeführt wurde ( 2, 18, 23, 35, 36, 41 ).
Um dieses Phänomennäher zu durchleuchten, untersuchten L. Klenerman et. al. (32), angeregt durch frühere Veröffentlichungen anderer Autoren (63), das Fibrinolyseverhalten nach Extremitäteneingriffen, welche unter Blutsperre durchgeführt worden waren. Aufgrund ihrer Ergebnisse kamen sie zu dem Schluß, daß das intraoperative Anlegen einer Blutsperre eine Methode zur Prophylaxe postoperativer Beinvenenthrombosen darstellen könnte, da durch derartige Maßnahmen erhöhte fibrinolytische Aktivitäten des systemischen Blutes induziert würden.
Die folgende Untersuchung der Fibrinolyse nach Tourniquetoperationen sollte deshalb zur Klärung dieser Frage beitragen.

## 1. Allgemeines zur Fibrinolyse

Komponenten des fibrinolytischen Systems (25, 51):

Plasminogen: ist die inaktive Vorstufe des Plasmins mit einem Molekulargewicht von 85 ooo, einer Plasmakonzentration von o,2 - o,3 g/l und gehört in den Bereich der Beta-Globuline.
Das Plasmin stellt das aktivierte Enzym dar. Es zeigt eine proteolytische Wirkung auf Fibrin und andere Proteine (z.B. Faktor II, V, VIII des Gerinnungssystems). Normalerweise findet sich kein freies Plasmin im Blut.

Reaktionskette:




Aktivatoren des Fibrinogens:

Natürliche:

1a) Blutaktivator:

Er wird in den Gefäßendothelien gebildet und gehört zur Euglobulin-Fraktion des Plasmas. Er ist instabil und weist eine Halbwertszeit von 15 Minuten auf. Die Freisetzung kann durch venöse Unterbindung, Traumen, Operationen und Streß ausgelöst werden. Der dabei wirksam werdende Mechanismus ist nur teilweise bekannt.

1b) Gewebeaktivator:
Er ist stabil und in vielen Geweben zu finden, jedoch auch in größeren Mengen im Gefäßendothel. In den Zellen ist er an die Lysosomen gebunden (möglicherweise besteht eine Identität mit dem Blutaktivator, welcher aber nicht so fest an die Zellen verhaftet erscheint).
Venen besitzen mehr Aktivatorenkonzentrationen als Arterien. Ebenso wie in den Gefäßen findet sich der Gewebeaktivator in der Synovia, dem Peritoneum, dem Pericard und der Cornea, sowie in Körpersekreten (Speichel, Tränen, Sperma, Galle). Organe, die besonders viel Aktivatoren beinhalten sind die Nebennieren, die Prostata, die Schilddrüse, die Lymphknoten und die Lunge.
Das Auftreten von Thromben geht Hand in Hand mit der Verminderung des fibrinolytischen Aktivitätsgrades in den Venenwänden.

2. Urokinase:
Sie wird in den Glomerula der Nieren produziert und stellt ein Glucoprotein dar, welches in den Urin ausgeschieden wird (im Blut ist es nicht zu finden).

3. Streptokinase:
Ein Produkt der beta-hämolysierenden Streptokokken.

Inhibitoren der Bildung von Plasmin aus Plasminogen:

Man unterscheidet zwei Gruppen:

A Endogene Inhibitoren:

1. Allgemeine Inhibitoren des Blutes:
a) Antiplasmin, welches sich im Plasma und Serum in drei Formen findet:
Alpha-2 - Makroglobulin: ein schneller Plasmin-Inaktivator,
Alpha-1 - Antitrypsin : langsam wirkend
Alpha-2 - Antiplasmin
Normalerweise finden sich postoperativ erhöhte Konzentrationen.

b) Aktivierungs-Inhibitor:
Verschiedene Formen wurden bislang beschrieben. Der auslösende Trigger sind die freien Fettsäuren, welche durch Katecholamine freigesetzt werden.

2. Lokale Gewebeinhibitoren:
Gefäße mit hohen Aktivatorkonzentrationen weisen geringe Inhibitormengen auf und umgekehrt.

B) Synthetische (exogene) Inhibitoren:

1. Epsilon-Amino-Capronsäure (EACA)
2. Tramexan-Säure (AMCA)
3. P-Amino-Methyl-Benzoesäure (PAMBA)
4. Aprotinin (Trasylol $^{R}$).

Sie wirken vor allem durch kompetitive Hemmung der Aktivatoren.

## 2. Verhalten der Fibrinolyse bei Operationen (5,3,23,24,46,51):

Operationen (auch an Organen mit niedrigem Plasminogenaktivatorgehalt) rufen eine Fibrinolysesteigerung hervor. Dies stellt eine unspezifische Reaktion auf den Operationsstreß dar. Diese Phase wird gefolgt von einem Abfall der Aktivität im späteren nachoperativen Zeitraum. Durch eine gleichzeitige Zunahme der Inhibitoren-Konzentration erhöht sich für den betroffenen Patienten das Thromboserisiko.
Man muß dabei berücksichtigen, daß durch Streß und Narkose das betroffene fibrinolystische System aktiviert werden kann (46, 47). Ebenso verdient die Tatsache Beachtung, daß normalerweise eine Tagesrhythmik der fibrinolytischen Aktivität zu beobachten ist (26).
Tumorzellen zeigen von sich aus fibrinolytische Aktivitäten unterschiedlichen Grades, je nach Art des Tumors, so daß hierdurch schon allein die Werte der systemischen Fibrinolyse verändert sein können.
Eine ausführliche Zusammenstellung des gegenwärtigen Standes der Erforschung des Verhaltens der Fibrinolyse nach Traumen gibt Risberg (5o). Er kommt zu dem Schluß, daß Traumen (dazu zählen auch Operationen) einen großen Einfluß auf das fibrinolytische System ausüben.
Die initial vermehrte Freisetzung von lokalen Aktivatoren dauert nur kurz an und wird in der Mehrzahl aller Fälle von einer Normalisierung oder gar einem Abfall des Aktivierungsgrades gefolgt. Das Verhalten der systemischen Fibrinolyse wird ebenso durch Traumatisierungen beeinflußt, möglicherweise durch die Ausschüttung von Katecholaminen. Dieser Anstieg hält mehrere Stunden an.
Eine Erhöhung des fibrinolytischen Aktivitätsgrades im Blut unmittelbar perioperativ könnte eine Möglichkeit darstellen, die Häufigkeit postoperativer Thrombosen und Embolien (welche gerade in dieser ersten Phase kurz nach dem Eingriff - und auch während der Operation) zu verringern.

## II. Problemstellung:

Diese Untersuchung wurde mit dem Ziel durchgeführt, das Verhalten der systemischen fibrinolytischen Aktivität nach Operationen an Gliedmaßen, welche während des Eingriffes den Bedingungen einer Ischämie ausgesetzt waren, zu ermitteln und mit den Arbeiten anderer Autoren zu vergleichen (32, 33, 36, 37, 40, 41). Dabei sollte eine optimierte Methode zur Bestimmung der Fibrinolyse (in Form der Papierfibrinolyse nach Goossens (22)) zur Anwendung kommen.
Postoperative Änderungen des systemischen Fibrinolyseverhaltens werden möglicherweise durch regionale Zirkulationsstörungen verursacht. Darunter ist auch die sog. Blutsperre an Extremitäten oder Gliedmaßenabschnitten zu rechnen.
Andere, nicht ischämiebedingte Einflüsse auf die postoperative Fibrinolyse, die während einer Operation auftreten könnten, sollten durch die Miteinbeziehung von zwei Kontrollgruppen ohne Tourniquet, mit ebenfalls standardisierten Eingriffen, nachgewiesen werden.

## III. Methodik

### 1. Krankengut:

An der Untersuchung nahmen insgesamt 44 Patienten (26 Männer und 18 Frauen) im Alter von 17 bis 86 Jahren (Durchschnittsalter 46 Jahre) teil. Die Tabellen 1, 2 und 3 geben die biologischen Daten wider. Malignompatienten wurden von der Untersuchung ausgeschlossen.
Die Probanden teilen sich in drei Gruppen ein:

Gruppe I - Testgruppe: (Vgl. Tab. 1)
23 Patienten (13 Männer, 1o Frauen; Alter 18 bis 83 Jahre, Durchschnittsalter 41,7 Jahre) mit standardisierten Eingriffen (15 Osteosynthesen nach AO, 4 Materialextraktionen, 3 Fasciektomien wegen Dupuytren'scher Kontrakturen, 1 Meniskusoperation) an Armen und Beinen, welche unter den Bedinungen der Blutsperre durchgeführt wurden.

Gruppe II - 1. Kontrollgruppe: (Vgl. Tab. 2)
11 Patienten (4 Männer, 7 Frauen; Altersverteilung 17 bis 86 Jahre, Durchschnittsalter 55,6 Jahre) mit Extremitätenoperationen ohne das Anlegen einer Blutsperre (6 Osteosynthesen, 2 Materialextraktionen, 1 Sehnennaht, 1 Ablatio femoris, 1 Variektomie nach Babcock).

Gruppe III - 2. Kontrollgruppe: (Vgl. Tab. 3)
1o Patienten (9 Männer, 1 Frau; Alter 33 bis 66 Jahre, Durchschnitt 45,6 Jahre) mit abdominellen Routineeingriffen (7 selektiv proximale Vagotomien (SPV) mit Pyloroplastik, 2 Eingriffen am Choledochus und 1 Magenresektion nach Bilroth II).

Die Blutsperre (Tourniquet) erfolgte durch jeweiliges Anlegen einer pneumatischen Manschette am Oberarm (Druck 25o - 3oo mm Hg) bzw. am Oberschenkel (Druck bis 5oo mm Hg) der zu behandelnden Gliedmaße für die Dauer von Narkoseeintritt bis nach dem Verbinden der Wunde mit elastischem Verbandmaterial.

2. Probenentnahme:
Das zur Bestimmung der systemischen Fibrinolyse benötigte Blut wurde aus einer Cubitalvene entnommen (bei Eingriffen am Arm aus der Vene der Ellenbeuge des gegenseitigen Armes). Zur Verhütung der Gerinnung wurden je Probe 9 ml Blut in einer Monovette mit 1 ml Na-Citrat wie für BKS vermischt.
Die Abnahmezeiten wurden wie folgt standardisiert:
1. Probe vor dem Anlegen der Blutsperre (bzw. dem OP-Beginn bei den Kontrollgruppen).
2. Probe 5 Minuten nach dem Öffnen der Blutsperre.
3. Probe 2 Stunden nach dem Öffnen der Blutsperre.
4. Probe 5 Stunden nach dem Öffnen der Blutsperre.

Das so gewonnene Citratblut wurde bei 3ooo Upm 5 Minuten zentrifugiert und das überstehende Plasma zur Bestimmung der Fibrinolyse nach der Methode von Goossens (22, 39) verwendet. (Versuchsaufbau und Vorgehen siehe unten).

Neben der Fibrinolyse wurde weiter bestimmt:
Die Parameter Hb, Erythrocytenzahl, $Hb_E$, Hkt, Leukocytenzahl, PTZ (Quick) (Vgl. Tab. 21, 22, 23) und während der Vorversuche die Fibrinogenspaltprodukte (FSP) im Plasma mittels Staphylokokken-Clumping-Test.

Zur Ermittlung möglicher intraoperativer Beeinflussung der Fibrinolyse (unabhängig von Blutsperre und Trauma) wurde noch die jeweilige Infusionsmenge und die Zeitdauer des Eingriffs in die Untersuchung miteinbezogen.

3. Eingriffszeiten:

Narkose:
Gruppe I weist eine durchschnittliche Narkosedauer von 129 min., die Gruppe II von 12o min. und die Gruppe III von 186 min. auf. Zur Anwendung kamen in Gruppe I 1o spinale Anästhesien, 3 axilläre Leitungsblockaden und 1o Intubationsnarkosen. Gruppe II hatte 7 spinale und 4 Intubationsnarkosen und die Gruppe III, wegen der Eingriffe am Bauch nur Intubationsnarkosen.

Operation:
Die Operationszeiten der Testgruppe ergaben einen Mittelwert von 1o6 min., in der 1. Kontrollgruppe 1o2 min. und in der 2. 165 min. (Range: Gruppe I 4o - 23o min.; Gruppe II 5o - 185 min.; Gruppe III 11o - 31o min.).
8 mal wurde am Arm und 15 mal am Bein in der Testgruppierung operiert, die 1. Vergleichsgruppe hatte 2 Eingriffe am Arm und 9 am Bein.

Blutsperre:
Definitionsgemäß nur Gruppe I. Mittelwert 96 Minuten, Range von 4o bis 23o Minuten.

4. Beschreibung der Papierfibrinolyse:

Materialien:
Standard-Fibrin-Papier Streifen zu 2o x 75 mm ⌐MN 26o N/SFP zur Spontan-Papierfibrinolyse nach N. Goossens, Rind, Charge 57 RF, der Firma Nachery-Nagel & Cl, 56 Düren, Werkstraße, Postfach 3o7⌋;
Chromatographiepapier Streifen zu 2o x 75 mm (MN 26o N) zugehörig zu obiger Charge Nr. 57.
Citratplasma;
Veronal-Na-HCl-Puffer;
Trasylol $^{R}$ (1ooo IE / ml als Gebrauchslösung);
Test-Streptase $^{R}$ ( 5o E / ml als Gebrauchslösung);
Aqua destillata;
Amido-Schwarz-Reagenz;
Elphor-Entwickler-Lösung;
0,1 n Natronlauge;
Photometer (Extinktion mit 546 nm Hg-Filter);
Pipetten verschiederner Größen.

Arbeitsgang:

Zur Inkubation wird eine spezielle Inkubationsbox (mit 11 Kammern) benötigt. Pro Blutprobe werden 3 Kammern und für die Leerwertbestimmung (Papierwert) 1 Kammer verwendet.

Für jede Probe wird in die 1. Kammer 7 ml Veronal - Na - HCl - Puffer und 1 ml Citratplasma zur Bestimmung der aktuellen Lyse (aktueller Wert) gegeben. In die zweite Kammer 6 ml Puffer, 1 ml Trasylol$^{R}$ und 1 ml Citratplasma zur Ermittlung des Patienten bezogenen Nullwertes (gestoppter Wert). In die dritte Kammer 6 ml Puffer, 1 ml Streptase und 1 ml Citratplasma für die Berechnung der maximal aktivierbaren Fibrinolyse des betreffenden Patienten.
Zur Leerwertbestimmung wird ein Streifen Chromatographipapier in eine noch freie Kammer gegeben.
Die so bestückte Box wird zur Inkubation für 2o Stunden bei 37 Grad Celsius in einen Brutschrank verbracht.

Nach dieser 2o-stündigen Inkubation werden die Standard-Fibrin-Streifen in einem 3-stündigen Vorgang des Wässerns und Färbens in einer eigens dafür konstruierten Vorrichtung zur Eluation vorbereitet. Die Streifen (in einem Halterechen) werden durch einen elektrischen Exzenter in die Färbebox ständig eingetaucht und wieder herausgezogen. In diese Färbebox fließen aus Vorratsbehältern(über elektrische Ventile, die durch ein automatisches Schaltgerät gesteuert werden) zu festen Zeitpunkten Aqua destillata zum Wässern, Amido-Schwarz zum Anfärben und Elphor-Entfärber zum Abspülen des überschüssigen Farbstoffes. Durch diesen Farbstoff wird das auf den Streifen gebildete Fibrin gefärbt. Im Anschluß trocknet man die Streifen 15 min. lang und eluiert jeden Papierstreifen 3o min. in 2o ml o,1 normaler Natronlauge. Die so gewonnene Eluatlösung photometriert man bei 546 nm Hg im Eppendorf - Photometer auf ihre Extinktionswerte hin.

Dieser Extinktionswert ist direkt proportional zur Fibrinmenge des entsprechenden Streifens (welche sich durch die Inkubation im Plasma aus dem auf den ungenützten Streifen enthaltenen Fibrinogen gebildet hat) und im Zusammenhang mit den beiden anderen der jeweiligen Blutprobe zugehörigen Werten (gestoppter Wert und aktiviertes Plasma) ein Kriterium für die

darin enthaltene fibrinolytische Aktivität, die durch nachstehende Formel errechenbar ist.

$$\text{Lyse} = 100 - \frac{\text{aktuelle Lyse} - \text{Leerwert}}{\text{gestoppte Lyse} - \text{Leerwert}} \cdot 100 \ (\%)$$

Die ermittelten Extinktionswerte und die daraus errechneten Lyseprozentwerte sind den Tabellen 5 bis 1o zu entnehmen.

5. Statistische Methode:

Da nicht a'priori von einem normalverteiltem Patientenkollektiv bzw. Extinktionswerten (Lyse-Prozent) ausgegangen werden kann, wurde zur Ermittlung signifikanter Zusammenhänge ein parameterfreier Vergleich von k-abhängigen Stichproben (Variablen) in Form der Rangvarianzanalyse nach Friedman (Chi-Quadrat-Verteilung) und davon ausgehend der Test multipler Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox benützt. (14).

Tabelle 1:

| PATIENT | ALTER | NARKOSE Dauer | Art | OP Dauer | Art | BS (min) | INFUSIONEN (ml) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. B.I. w | 51 | 9o | spinal | 9o | ME(B) | 4o | 5oo |
| 2. B.R. w | 23 | 1oo | Block | 1oo | AO(A) | 5o | 5oo |
| 3. S.P. m | 55 | 115 | ITN | 175 | AO(B) | 145 | 15oo |
| 4. E.M. w | 82 | 2oo | ITN | 2oo | AO(B) | 15o | 17oo |
| 5. G.M. w | 71 | | spinal | | AO(B) | | 5oo |
| 6. F.L. w | 51 | 145 | spinal | 145 | DY(A) | 95 | 5oo |
| 7. S.Z. w | 55 | 12o | ITN | 12o | DY(A) | 7o | 5oo |
| 8. H.W. m | 21 | 125 | ITN | 1oo | AO(A) | 14o | 1oo |
| 9. R.H. m | 48 | 8o | ITN | 4o | AO(A) | 6o | 2ooo |
| 1o. K.A. m | 34 | 16o | ITN | 1oo | MN(B) | 11o | 1ooo |
| 11. B.V. m | 49 | 26o | ITN | 23o | AO(B) | 23o | 34oo |
| 12. K.G. m | 24 | 9o | spinal | 7o | AO(B) | 75 | 1ooo |
| 13. W.H. m | 39 | 135 | Block | 12o | DY(A) | 12o | 1ooo |
| 14. S.R. m | 27 | 13o | ITN | 65 | AO(B) | 65 | 1ooo |
| 15. S.M. w | 41 | 125 | spinal | 12o | ME(B) | 9o | 1ooo |
| 16. L.S. w | 19 | 1o5 | spinal | 8o | AO(B) | 9o | 1ooo |
| 17. M.W. m | 27 | 135 | spinal | 9o | AO(B) | 95 | 3ooo |
| 18. S.E. w | 83 | 11o | Block | 7o | AO(A) | 75 | 5oo |
| 19. B.J. m | 18 | 95 | ITN | 8o | AO(B) | 65 | 1ooo |
| 2o. W.B. m | 33 | 95 | spinal | 45 | ME(B) | 6o | 15oo |
| 21. L.U. w | 56 | 85 | spinal | 4o | ME(B) | 6o | 1ooo |
| 22. G.S. m | 4o | 155 | ITN | 115 | AO(B) | 1oo | 2ooo |
| 23. L.J. m | 26 | 19o | spinal | 14o | AO(B) | 125 | 15oo |
| $\bar{x}$ | 41,7 | 129' | | 1o6' | | 96' | 115o a |

Testgruppe (I):
Biologische Daten und Informationen zum operativen Eingriff:
Abkürzungen:
m männlich; w weiblich; spinal Lumbalanästhesie; Block axillärer Leitungsblock; ITN Intubationsnarkose; ME Materialextraktion; AO Osteosynthese; DY Dupuyentrensche Kontraktur; MN Meniskusoperation; (A) Arm; (B) Bein. BS Blutsperre.

Tabelle 2

| PATIENT | ALTER | NARKOSE Dauer | Art | OP Dauer | Art | INFUSIONEN Krist. | koll. | Summe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. M.P. w | 78 | 1oo | spinal | 1oo | AF(B) | 6oo | | 6oo |
| 2. B.A. w | 6o | 75 | spinal | 75 | ME(B) | 1ooo | 7oo | 17oo |
| 3. F.E. m | 7o | 85 | ITN | 85 | AO(B) | 1ooo | 2oo | 12oo |
| 4. M.H. m | 44 | 175 | ITN | 175 | AO(A) | 3ooo | 125o | 425o |
| 5. D.I. w | 39 | 15o | ITN | 12o | ME(B) | 15oo | | 15oo |
| 6. M.G. m | 17 | 135 | spinal | 11o | SE(A) | 5oo | | 5oo |
| 7. S.M. m | 32 | 21o | spinal | 185 | AO(B) | 15oo | 1ooo | 25oo |
| 8. W.R. m | 69 | 115 | spinal | 8o | AO(B) | 15oo | | 15oo |
| 9. L.M. w | 86 | 9o | spinal | 5o | AO(B) | 15oo | | 15oo |
| 1o. S.M. w | 76 | 12o | spinal | 7o | AO(B) | 1ooo | 5oo | 15oo |
| 11. B.A. w | 41 | 85 | ITN | 7o | BA(B) | 1ooo | | 1ooo |
| $\bar{x}$ | 55,6 a | 12o' | | 1o2' | | | | 148o ml |

Kontrollgruppe 1 (II): Extremität ohne Blutleere

Abkürzungen vgl. Tab. 1; AF ablatio femoris; SE Sehnennaht

BA Variektomie nach Babcock.

Alter: Range 17 - 86 Jahre, Median 6o Jahre.

Tabelle 3

| PATIENT | ALTER | NARKOSE Dauer | Art | OP Dauer | Art | INFUSIONEN krist. | koll. | Summe |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. M.W. m | 48 | 175 | ITN | 125 | SPV | 1ooo | | 1ooo |
| 2. G.J. m | 39 | 18o | ITN-E | 17o | SPV | 12oo | 25o | 145o |
| 3. K.F. m | 55 | 155 | ITN-E | 13o | SPV | 1ooo | 1ooo | 2ooo |
| 4. S!A. m | 52 | 17o | ITN-E | 125 | SPV | 275o | 5oo | 325o |
| 5. C.S. m | 48 | 175 | ITN | 145 | SPV | 17oo | 8oo | 25oo |
| 6. R.K. m | 44 | | | 225 | SPV | 1ooo | 5oo | 15oo |
| 7. A.G. w | 33 | 19o | ITN | 165 | CHO | 25oo | 5oo | 3ooo |
| 8. S.H. m | 37 | 325 | ITN | 31o | B II | 19oo | 5oo | 24oo |
| 9. B.L. m | 37 | 17o | ITN | 14o | SPV | 15oo | 5oo | 2ooo |
| 1o. P.M. m | 63 | 135 | ITN | 11o | CHO | 325o | | 325o |
| $\bar{x}$ | 45,6a | 186' | | 165' | | | | 224o |

Kontrollgruppe 2 (III): Abdominelle Eingriffe

Abkürzungen: Vgl. Tab. 1; ITN-E Elektrosimulationsanalgesie; SPV selektiv proximale Vagotomie; CHO Choledochus-Op; B II Magenresektion nach B II.

Alter: Range 33 - 66 Jahre; Median 46 Jahre.

Tabelle 4: Klinische Diagnose

Gruppe I:

1. Zustand nach Osteosynthese bei Tibiafraktur links.
2. Radiusfraktur links.
3. Femurschaftfraktur.
4. Diacondyläre Humerustrümmerfraktur links.
5. Maison neuve Fraktur links.
6. Dupuytren'sche Kontraktur links (Grad I - II).
7. Dupuytren'sche Kontraktur rechts (Grad I).
8. Pseudarthrose des Os naviculare nach Querfraktur und Absprengung des Processus styloideus ulnae.
9. Luxationsfraktur (transnavicular, perilunar - Typ de Quevain) rechts.
10. Innenmeniskusläsion Hinterhorn.
11. Polytrauma (Radiustrümmerfraktur, Femurschaftfraktur).
12. Tibiaschaftfraktur.
13. Dupuytren'sche Kontraktraktur links.
14. Tibiakopffraktur rechts.
15. Zustand nach Plattenosteosynthese einer Zwei-Etagenfraktur der rechten Tibia nach Plattenbruch.
16. Innenknöchelabriß - Typ Weber A, Außenbandriß rechts.
17. Tibiaspiralfraktur rechts.
18. Olekranonfraktur links.
19. Zustand nach Tibiafraktur-Osteosynthese nach AO.
20. Zustand nach Weber-C-Fraktur bei linkem Sprunggelenk.
21. Zustand nach Weber-B-Fraktur und Sudeck-Syndrom.
22. Infizierte Tibiakopfpseudarthrose.
23. Distale Trümmerfraktur der Tibia mit Gelenkbeteiligung.

(Gruppe II und III siehe folgende Seite).

Tabelle 4 - Fortsetzung:

Gruppe II:

1. Feuchte Gangrän am rechten Vorfuß.
2. Zustand nach Schenkelhalsfraktur-Osteosynthese.
3. Femurkopffraktur.
4. Humerusfraktur.
5. Zustand nach Osteosynthese der linken Hüfte.
6. Zustand nach Strecksehnenverletzung des rechten Zeigefingers.
7. Zustand nach Polytrauma - Plattendislokation - Pseudarthrose.
8. Supracondyläre Femurschaftfraktur links.
9. Intermittierende Schenkelhalsfraktur rechts (Pawels III).
10. Pertrochantäre Fraktur rechts nach alter Schenkelhalsf.
11. Varikosis rechts.

Gruppe III:

1. Postpylorisches Ulcus duodeni.
2. Chronische Antrumsgastritis mit chron. präpylorischen Ulcera.
3. Behinderte MDP und Gastritis.
4. Ulcera duodeni.
5. Chron. rezidivierendes Ulcus duodeni - Z. n. akuter Blutung.
6. Ulcus duodeni.
7. Verschlußikterus.
8. Zweimaliges Ulcus ventrikuli; Rezidiv nach SPV und PP wegen ulcus duodeni.
9. Chronisch rezidivierende Ulcera doudeni.
10. Verschlußikterus.

Tabelle 4 - Zusammenfassung:

Gruppe I:

5 Zustände nach Osteosynthesen,
5 Unterschenkelfrakturen,
3 Dupuytren-sche Kontrakturen,
2 Unterarmfrakturen,
2 Oberarmfrakturen,
2 Oberschenkelfrakturen,
2 Pseudarthrosen,
1 Meniskusläsion,
1 Polytrauma.

Gruppe II:

4 Oberschenkelfrakturen,
3 Zustände nach Osteosynthesen,
1 Fußgangrän,
1 Oberarmfraktur,
1 Sehnenverletzung,
1 Varikosis.

Gruppe III:

5 Ulcera duodeni,
3 Ulcera ventriculi,
2 Verschlußikteren.

## IV Ergebnisse

1. Extinktionswerte: (Vgl. Tab. 5, 6, 7)

Die Tabellen 5 bis 7 listen alle Extinktionswerte in der Reihenfolge der Messung auf. Die jeweiligen Plasmen (vgl. Beschreibung der Papierfibrinolyse) ergeben drei Zahlen entsprechend den Extinktionen bei 546 nm Hg für die aktuelle, die gestoppte und die aktivierte Plasmafraktion. Die letzte Spalte der Tabellen enthält den gemessenen Leerwert (Papierwert) - sollten zwei Zahlen angegeben sein, so wurden die einzelnen Plasmaanteile nicht gleichzeitig, sondern in getrennten Boxen inkubiert. Die jeweilige Zuteilung zu den Plasmen ist hinter dem Extinktionswert in Klammern vermerkt.
Die Tabellen 8, 9 und 1o enthalten in gleicher Weise die errechneten Lyseprozentwerte (Formel siehe Seite 17). Die graphische Darstellung der Mittelwerte der einzelnen Plasmen und Gruppen zeigt die Abb. 1. Es ergibt sich für die Gruppe I eine ständige Zunahme der Lyseprozent-Mittelwerte von Plasma 1 zu Plasma 4, für die Gruppe II ein Maximum bei Plasma 2 mit anschließenden Abfall und für die Gruppe III ein kontinuierlicher Abfall von Plasma 1 nach Plasma 4.
Dies bedeutet für die Gruppe I (Testgruppe mit Operationen unter Ischämie) eine signifikante Zunahme der systemischen Fibrinolyseaktivität von Testbeginn (vor Operation) bis Testende (5 Stunden nach Operationsende) mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0{,}05$ zweiseitig (statistische Methode vgl. Seite 17). Für die Zunahme von Plasma 1 gegen Plasma 3 sogar eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0{,}01$ zweiseitig nach der Friedmann-Rangvarianzanalyse.
Für die Gruppen II und III ergibt sich nach dem angewandten statistischen Test kein signifikantes Verhalten.

Die Tabellen 11, 12 und 13 und die Abbildung 2 enthalten die errechneten Werte (Lyseprozent) für die aktivierten Plasmaanteile bezogen auf den gestoppten Teil. Auch hierbei zeigt sich in etwa ein entgegengesetztes Verhalten der Mittelwerte

zwischen Gruppe I und Gruppe III. Bei Gruppe I liegt das Maximum in Plasma 2 und 3, Gruppe III hat bei Plasma 2 und 3 hingegen ein Minimum.

2. Korrelationen:

/ Berechnungsmodus siehe (14) Seite 8o - 86 ! /
Um Zusammenhänge von Zunahme der Lyseprozentwerte und der Dauer der Ischämiezeit, der Narkose (Operation) und den Infusionsmengen zu erkennen, wurde die jeweilige Korrelation errechnet. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

Für Gruppe I: (Vgl. Abb. 3 und Tab. 14)
Die Abszisse der Abb. 3 gibt die intraoperative Ischämiezeit wider in Minuten, die Ordinate den Unterschied in den Lyseprozentwerten von Plasma 1 und Plasma 3 (aufgelistet in Tab. 9). Der Korrelationskoeffizient errechnet sich zu r = - o,41. Dieser ist bei einer Fallzahl von n = 22 signifikant auf dem 5 % Niveau ( $p \leq o,o5$ zweiseitig) (14). Dabei gilt festzuhalten, daß es sich um eine negative Korrelation handelt, dh. je länger die Ischämiezeit der Extremität andauert, um so geringer wird der Unterschied in den Lyseprozentwerten von Plasma 1 und Plasma 3.
Abb. 4 zeigt den Zusammenhang zwischen Dauer der Narkose und der Differenz der Lyseprozentwerte (Plasmen 1 und 3 wie oben). Das ermittelte r beträgt minus o,59 , ein auf dem 1 % Niveau signifikanter Wert ( $p \leq o,o1$ zweiseitig). Auch hier wiederum ein negativer Korrelationskoeffizient (vgl. Tab. 15).

Tabelle 16 listet die Zusammenstellung von Infusionsmenge und Lysezunahme auf. Der Korrelationsfaktor r = - o,26 läßt kein signifikantes Verhalten zueinander erkennen.

Tabelle 5 a:

| pat. | Plasma 1 | Plasma 2 | Plasma 3 | Papierwert |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 332-340- Ø | 350-385- Ø | 352-395- Ø | 173 |
| 2 | 345-345-295 | 380-395-284 | 340-390-275 | 150(1+2),165(3+4) |
| 4 | 375-400-310 | 350-405-345 | 375-400-300 | 190(1+2),195(3) |
| 5 | 385-385-320 | 360-385-304 | 355-405-330 | 165 |
| 6 | 380-385-295 | 370-390-285 | 330-365-285 | 160(1),180(2+3) |
| 8 | 550-590-395 | 570-630-395 | 585-645-405 | 140 |
| 9 | 670-670-450 | 600-630-430 | 550-630-400 | 155 |
| 10 | 540-630-355 | 505-700-380 | 520-620-410 | 160 |
| 11 | 690-790-480 | 610-830-480 | 720-820-445 | 155 |
| 12 | 980-980-570 | 750-830-540 | 720-810-550 | 150 |
| 13 | 600-650-435 | 610-730-450 | 600-730-465 | 175 |
| 14 | 760-760-540 | 750-770-480 | 725-790-525 | 190 |
| 15 | 535-600-380 | 530-615-375 | 500-690-360 | 150 |
| 16 | 590-660-470 | 740-900-560 | 670-850-500 | 160 |
| 21 | 500-620-325 | 475-600-340 | 390-580-310 | 0 |

Erläuterung:

Die drei Zahlen für jedes Plasma geben den gemessenen Extinktionswert für die aktuelle Lyse (erste Zahl), den mit Trasylol gestoppten Plasmaanteil (zweite Zahl) und die durch Streptase aktivierte Portion des jeweiligen Plasmas an.

Zu Papierwert: Eine einzelne Zahl gilt für alle Plasma(die zusammen in einem Ansatz inkubiert wurden) des entsprechenden Patienten. Mehrere Zahlen sind in ihrer Zugehörigkeit zu den einzelnen Plasma durch Klammerindizes gekennzeichnet.

Tabelle 5 b

| Pat | Plasma 1 | Plasma 2 | Plasma 3 | Plasma 4 | Papierwert |
|---|---|---|---|---|---|
| 3 | 39o-4oo-325 | 345-4o5-255 | 39o-425-295 | 36o-385-31o | 175 |
| 7 | 435-49o-25o | 435-46o-24o | 6oo-75o-475 | 59o-73o-46o | 145(1+2),235 (3+4) |
| 17 | 6oo-67o-54o | 75o-83o-65o | 67o-81o-57o | 66o-82o-57o | 175(1-3),18o |
| 18 | 74o-83o-54o | 69o-87o-54o | 46o-57o-4oo | 42o-535-375 | 18o(1+2), o (3+4) |
| 19 | 57o-615-39o | 5oo-6o5-41o | 535-69o-445 | 535-69o-445 | o |
| 2o | 66o-75o-48o | 4oo-5oo-265 | 425-54o-355 | 36o-53o-34o | o |
| 22 | 61o-62o-42o | 57o-71o-37o | 56o-78o-26o | 41o-58o-42o | o |
| 23 | 52o-65o-35o | 5oo-65o-35o | 58o-74o-41o | 57o-71o-325 | o |

Tabelle 5 (a+b) enthält die Extinktionswerte der Gruppe I (Probanden mit Operationen unter Blutsperre).

Erläuterung siehe Seite 26!

Tabelle 6: Extinktionswerte der Gruppe II

| Pat. | Plasma 1 | Plasma 2 | Plasma 3 | Papierwert |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 600-620-420 | 540-660-405 | 550-625-390 | 110 |
| 2 | 320-350-250 | 310-390-290 | 350-355-245 | 145 |
| 3 | 600-655-440 | 575-615-345 | 500-570-320 | 125 |
| 4 | 600-655-385 | 570-630-305 | 570-640-390 | 145 |
| 5 | 540-550-395 | 485-550-350 | 530-600-395 | 160 |
| 6 | 720-850-560 | 700-825-600 | 685-790-540 | 195 |
| 7 | 630-770-465 | 610-730-540 | 630-790-440 | 190 |
| 8 | 475-600-265 | 475-630-370 | 470-630-330 | 0 |
| 9 | 510-600-390 | 600-740-550 | 530-720-400 | 0 |
| 10 | 650-1150-325 | 510-670-240 | 400-535-280 | 0 |
| 11 | 510-560-440 | 455-610-440 | 500-635-415 | 0 |

Tabelle 7: Extinktionswerte der Gruppe III

| Pat. | Plasma 1 | Plasma 2 | Plasma 3 | Plasma 4 | Papier |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 490-600-400 | 520-620-410 | 500-650-405 | Ø - Ø - Ø | 145 |
| 2 | 520-665-460 | 535-610-425 | 570-590-405 | Ø - Ø - Ø | 140 |
| 3 | 550-700-420 | 575-660-415 | 550-650-440 | Ø - Ø - Ø | 150 |
| 4. | 490-650-400 | 530-650-425 | 500-620-425 | Ø - Ø - Ø | 0 |
| 5 | 430-900-355 | 510-830-355 | 580-820-425 | 1300-1600-480 | 0 |
| 6 | 470-640-365 | 455-650-340 | 580-700-350 | 930-960-380 | 0 |
| 7 | 550-625-300 | 520-720-360 | 940-940-345 | 700-700-365 | 0 |
| 8 | 520-640-385 | 650-690-480 | 565-600-520 | 600-640-420 | 0 |
| 9 | Ø - Ø - Ø | 560-650-420 | 530-630-390 | 510-715-420 | 0 |
| 10 | 570-670-390 | 610-690-390 | 690-690-390 | 550-640-400 | 0 |

Tabelle 8a: Lyse-Prozent der Gruppe I

| Pat. | Plasma 1 | Plasma 2 | Plasma 3 |
|---|---|---|---|
| 1 | 4,8 | 16,5 | 19,4 |
| 2 | o,o | 6,5 | 22,2 |
| 4 | 9,8 | 25,6 | 12,2 |
| 5 | o,o | 11,4 | 2o,8 |
| 6 | o,o | 9,5 | 18,9 |
| 8 | 8,9 | 12,2 | 11,9 |
| 9 | o,o | 6,3 | 16,8 |
| 1o | 19,2 | 36,1 | 21,7 |
| 11 | 15,8 | 32,6 | 15,1 |
| 12 | o,o | 11,8 | 13,6 |
| 13 | 1o,5 | 21,6 | 23,4 |
| 14 | o,o | 3,5 | 1o,8 |
| 15 | 14,4 | 18,3 | 35,2 |
| 16 | 14,o | 21,6 | 26,o |
| 21 | 16,7 | 2o,8 | 32,8 |

Tabelle 8b:

| Pat | Plasma 1 | Plasma 2 | Plasma 3 | Plasma 4 |
|---|---|---|---|---|
| 3 | 4,4 | 26,o | 14,o | 13,2 |
| 7 | 15,9 | 7,9 | 29,1 | 28,3 |
| 17 | 14,1 | 12,2 | 22,5 | 25,o |
| 18 | 13,9 | 26,1 | 19,3 | 21,5 |
| 19 | 7,3 | 17,4 | 22,5 | 22,9 |
| 2o | 12,o | 2o,o | 21,3 | 32,o |
| 22 | 1,6 | 19,7 | 28,2 | 29,3 |
| 23 | 2o,o | 23,1 | 21,7 | 19,6 |
| $\bar{x}$ | 8,84 | 17,68 | 2o,84 | 23,98 |
| s | 6,99 | 8,52 | 6,49 | 6,04 |
| $s^2$ | 48,91 | 72,64 | 42,o9 | 36,43 |
| SEM | 1,46 | 1,78 | 1,35 | 2,13 |

(SEM = $s : \sqrt{n}$)

Tabelle 9: Lyse-Prozent der Gruppe II

| Patient | Plasma 1 | Plasma 2 | Plasma 3 |
|---|---|---|---|
| 1 | 3,9 | 23,2 | 14,6 |
| 2 | 14,6 | 32,5 | 2,4 |
| 3 | 1o,4 | 8,2 | 15,7 |
| 4 | 1o,8 | 12,4 | 14,1 |
| 5 | 2,6 | 16,7 | 15,9 |
| 6 | 19,9 | 19,8 | 17,7 |
| 7 | 24,1 | 22,2 | 26,7 |
| 8 | 2o,8 | 24,6 | 25,4 |
| 9 | 15,o | 18,9 | 26,4 |
| 1o | 26,1 | 23,9 | 25,2 |
| 11 | 3,9 | 25,4 | 21,3 |
| $\bar{x}$ | 13,83 | 2o,72 | 18,67 |
| s | 8,29 | 6,65 | 7,34 |
| $s^2$ | 68,77 | 44,28 | 53,87 |
| SEM | 2,5o | 2,o1 | 2,21 |

Tabelle 1o: Lyseprozent der Gruppe III

| Pat. | Plasma 1 | Plasma 2 | Plasma 3 | Plasma 4 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 24,2 | 21,1 | 29,7 | ø |
| 2 | 27,9 | 15,9 | 4,4 | ø |
| 3 | 27,3 | 16,7 | 2o,o | ø |
| 4 | 24,6 | 18,5 | 19,4 | ø |
| 5 | 52,2 | 38,6 | 29,3 | 18,8 |
| 6 | 26,6 | 3o,o | 17,1 | 3,1 |
| 7 | 12,o | 27,8 | o,o | o,o |
| 8 | 18,8 | 5,8 | 5,8 | 6,3 |
| 9 | o,o | 13,9 | 15,9 | 25,7 |
| 1o | 14,9 | 11,6 | o,o | 14,1 |
| $\bar{x}$ | 22,85 | 19,99 | 14,16 | 11,33 |
| s | 13,52 | 9,7o | 11,1o | 9,91 |
| $s^2$ | 182,79 | 94,15 | 125,53 | 98,29 |
| SEM | 4,28 | 3,o7 | 3,54 | 4,43 |

Tabelle 11 a Lyseprozent (zwischen aktiviertem und gestopptem Plasmaanteil) - Gruppe I:

| Patient | Plasma 1 | Plasma 2 | Plasma 3 |
|---|---|---|---|
| 1 | Ø | Ø | Ø |
| 2 | 25,6 | 47,8 | 51,1 |
| 4 | 42,9 | 27,9 | 48,8 |
| 5 | 29,6 | 36,4 | 31,3 |
| 6 | 4o,o | 5o,o | 43,2 |
| 8 | 43,3 | 48,o | 47,5 |
| 9 | 42,7 | 42,1 | 48,4 |
| 1o | 58,5 | 59,3 | 45,7 |
| 11 | 48,8 | 51,9 | 56,4 |
| 12 | 49,4 | 42,6 | 39,4 |
| 13 | 45,3 | 5o,5 | 47,7 |
| 14 | 38,6 | 5o,o | 44,2 |
| 15 | 48,9 | 51,6 | 61,1 |
| 16 | 38,o | 45,9 | 5o,7 |
| 21 | 47,6 | 43,3 | 46,6 |

Tabelle 11 b

| Patient | Plasma 1 | Plasma 2 | Plasma 3 | Plasma 4 |
|---|---|---|---|---|
| 3 | 33,3 | 65,2 | 52,o | 39,5 |
| 7 | 69,6 | 69,8 | 53,4 | 54,5 |
| 17 | 26,3 | 27,5 | 37,8 | 39,1 |
| 18 | 44,6 | 47,8 | 29,8 | 29,9 |
| 19 | 36,6 | 32,2 | 35,5 | 29,3 |
| 2o | 36,o | 47,o | 34,3 | 35,8 |
| 22 | 32,3 | 47,9 | 66,7 | 27,6 |
| 23 | 46,2 | 46,2 | 58,1 | 54,2 |
| $\bar{x}$ | 42,o | 46,9 | 46,8 | 38,7 |
| $s^2$ | 1o4,2 | 1o5,5 | 9o,6 | 98,5 |
| s | 1o,2 | 1o,3 | 9,5 | 9,9 |
| SEM | 2,18 | 2,19 | 2,o3 | 3,3 |

Tabelle 12

Lyse-Prozent (aktiviertes Plasma gegen gestopptes Plasma):
Gruppe II:

| Patient | Plasma 1 | Plasma 2 | Plasma3 |
|---|---|---|---|
| 1 | 39,2 | 46,4 | 45,6 |
| 2 | 48,8 | 4o,8 | 52,4 |
| 3 | 4o,6 | 39,8 | 55,1 |
| 4 | 52,9 | 67,o | 5o,5 |
| 5 | 39,7 | 51,3 | 46,6 |
| 6 | 44,3 | 35,7 | 42,o |
| 7 | 52,6 | 35,2 | 58,3 |
| 8 | 55,8 | 41,3 | 47,6 |
| 9 | 35,o | 25,7 | 44,4 |
| 1o | 71,7 | 64,2 | 47,7 |
| 11 | 21,4 | 17,9 | 34,6 |
| $\bar{x}$ | 44,7 | 43,2 | 47,3 |
| $s^2$ | 191,8 | 176,5 | 4o,2 |
| s | 13,9 | 13,9 | 6,3 |
| SEM | 4,18 | 4,o1 | 1,83 |

Tabelle 13

Lyse-Prozent (aktiviertes gegen gestopptes Plasma):
Gruppe III:

| Patient | Plasma 1 | Plasma 2 | Plasma 3 | Plasma 4 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 44,o | 44,2 | 48,5 | Ø |
| 2 | 39,o | 39,4 | 41,1 | Ø |
| 3 | 5o,9 | 48,o | 42,o | Ø |
| 4 | 38,5 | 34,6 | 32,3 | Ø |
| 5 | 6o,6 | 42,2 | 49,4 | 71,3 |
| 6 | 43,o | 47,7 | 5o,o | 6o,4 |
| 7 | 52,o | 5o,o | 63,3 | 47,9 |
| 8 | 39,8 | 3o,4 | 13,3 | 34,4 |
| 9 | Ø | 35,4 | 38,1 | 41,3 |
| 1o | 41,8 | 43,5 | 43,5 | 37,5 |
| $\bar{x}$ | 45,6 | 41,5 | 42,2 | 48,8 |
| $s^2$ | 55,o | 41,9 | 172,3 | 2o6,6 |
| s | 7,4 | 6,5 | 13,1 | 14,4 |
| SEM | 2,47 | 2,o5 | 4,15 | 5,9 |

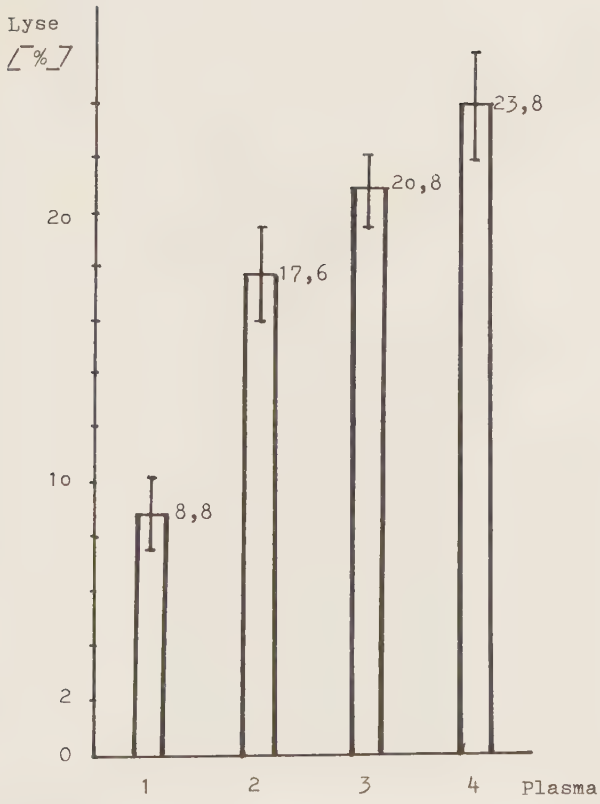



Abb. 1 a

Lyse-Prozente: Mittelwerte und 'Standard error of mean'.(SEM) für Gruppe I (Extremität mit Blutsperre).

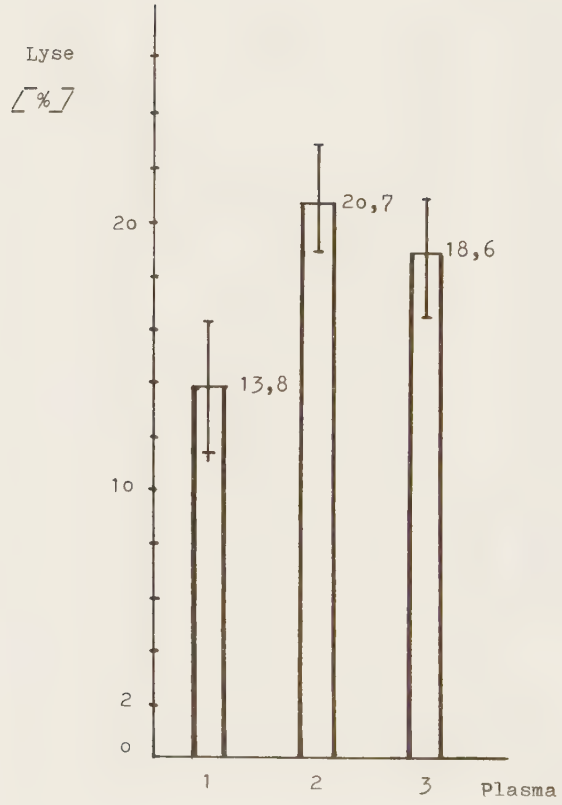



Abb. 1b

Lyse-Prozente: Mittelwerte und SEM für die Gruppe II (Extremität ohne Blutsperre).

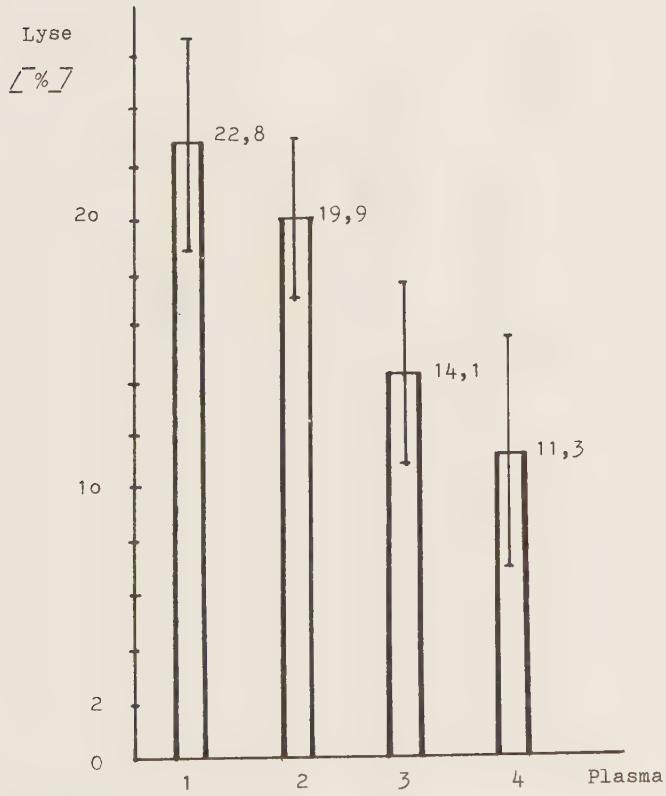



Abb. 1 c

Lyse-Prozent: Mittelwerte und SEM für die Gruppe III (abdominelle Eingriffe).

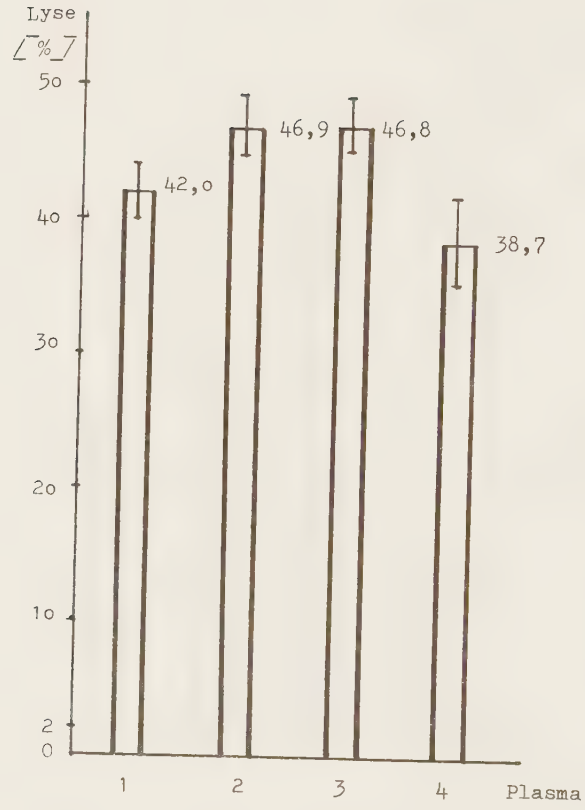



Abb. 2 a

Lyse-Prozent des aktivierten Serums (Streptase) mit Mittelwert und SEM für die Gruppe I.

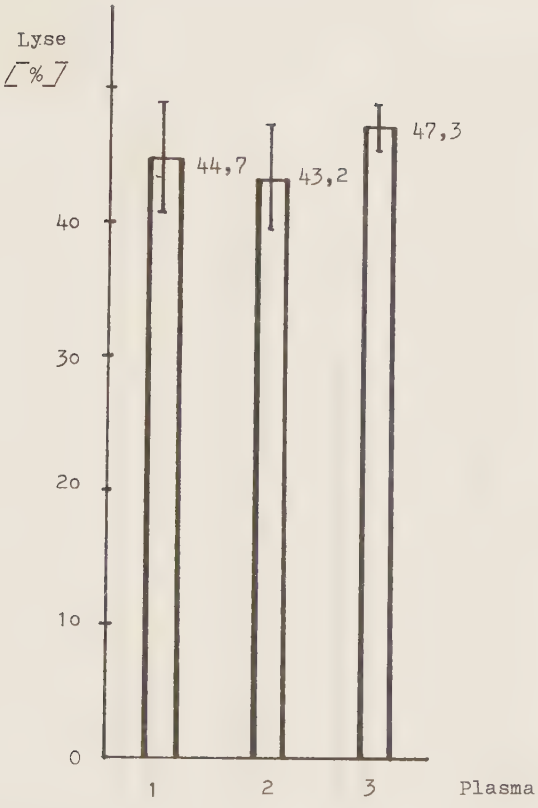



Abb. 2 b

Lyse-Prozent des aktivierten Serums (Streptase) mit Mittelwerten und SEM für die Gruppe II.

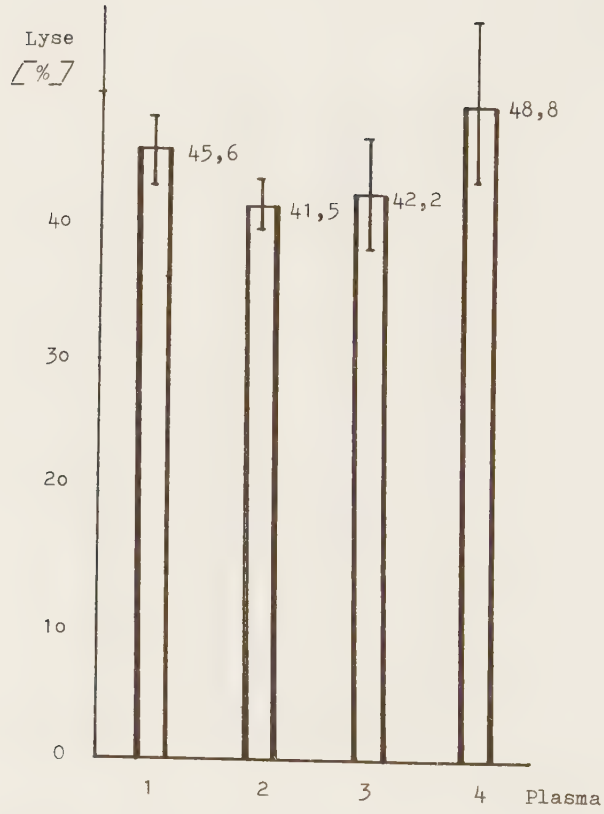



Abb. 2 c

Lyse-Prozent des aktivierten Serums (Streptase) mit Mittelwerten und SEM für die Gruppe III.

Tabelle 14: Korrelation von Ischämiezeit zum Unterschied der Lyseprozentwerte zwischen Plasma 1 und Plasma 3 jeweils eines Patienten der Gruppe I:

| Patient | Ischämie (min) | Lyseunterschied (%) |
|---|---|---|
| 1 | 4o | 14,6 |
| 2 | 5o | 22,2 |
| 3 | 145 | 9,6 |
| 4 | 15o | 2,4 |
| 5 | 8o | 2o,8 |
| 6 | 95 | 18,9 |
| 7 | 7o | 13,2 |
| 8 | 14o | 3,o |
| 9 | 6o | 16,8 |
| 1o | 11o | 2,5 |
| 11 | 23o | o,o |
| 12 | 75 | 13,6 |
| 13 | 12o | 12,9 |
| 14 | 65 | 1o,8 |
| 15 | 95 | 2o,8 |
| 16 | 9o | 12,o |
| 17 | 95 | 8,4 |
| 18 | 75 | 5,4 |
| 19 | 65 | 15,2 |
| 2o | 6o | 9,3 |
| 21 | 6o | 16,1 |
| 22 | 1oo | 26,6 |
| 23 | 125 | 1,7 |

Berechnung nach der Formel : Korrelationskoeffizient r:

$$r = \frac{\text{Kovarianz}}{\sqrt{\text{Varianz (x)} \cdot \text{Varianz (y)}}}$$

Kovarianz = - 128,33 / Varianz (x) = 188o,8 / Varianz (y) = 51,7

r = - o,41 .

Tabelle 15: Korrelation von Narkosedauer und Lyseprozentwertunterschied zwischen Plasma1 und Plasma3 in der Gruppe I:

| Patient | Narkose (min) | Lyseunterschied (%) |
|---|---|---|
| 1 | 9o | 14,6 |
| 2 | 1oo | 22,2 |
| 3 | 115 | 9,6 |
| 4 | 2oo | 2,4 |
| 5 | | 2o,8 |
| 6 | 145 | 18,9 |
| 7 | 12o | 13,2 |
| 8 | 125 | 3,o |
| 9 | 8o | 16,8 |
| 1o | 16o | 2,5 |
| 11 | 26o | o,o |
| 12 | 9o | 13,6 |
| 13 | 135 | 12,9 |
| 14 | 13o | 1o,8 |
| 15 | 125 | 2o,8 |
| 16 | 1o5 | 12,o |
| 17 | 135 | 8,4 |
| 18 | 11o | 5,4 |
| 19 | 95 | 15,2 |
| 2o | 95 | 9,3 |
| 21 | 85 | 16,1 |
| 22 | 155 | 26,6 |
| 23 | 19o | 1,7 |

Berechnung: siehe Tab. 14 !
Kovarianz : - 161,84
Varianz (x) 1387,5
Varianz (y) 52,99

r = - o,5969

Tabelle 16: Korrelation zwischen Infusionsmenge und Unterschied in den Lyseprozenten der Plasmen 1 und 3 für die Gruppe I:

| Patient | Infusion (ml) | Lysedifferenz (%) |
|---|---|---|
| 1 | 5oo | 14,6 |
| 2 | 5oo | 22,2 |
| 3 | 15oo | 9,6 |
| 4 | 17oo | 2,4 |
| 5 | 5oo | 2o,8 |
| 6 | 5oo | 18,9 |
| 7 | 5oo | 13,2 |
| 8 | 1oo | 3,o |
| 9 | 2ooo | 16,8 |
| 1o | 1ooo | 2,5 |
| 11 | 34oo | o,o |
| 12 | 1ooo | 13,6 |
| 13 | 1ooo | 12,9 |
| 14 | 1ooo | 1o,8 |
| 15 | 1ooo | 2o,8 |
| 16 | 1ooo | 12,o |
| 17 | 3ooo | 8,4 |
| 18 | 5oo | 5,4 |
| 19 | 1ooo | 15,2 |
| 2o | 15oo | 9,3 |
| 21 | 1ooo | 16,1 |
| 22 | 2ooo | 26,6 |
| 23 | 15oo | 1,7 |
| | (x) | (y) |

Berechnung siehe Tab. 14 !

Kovarianz : - 1574,25
Varianz (x): 652252,96
Varianz (y): 52,99

r = - o,2678

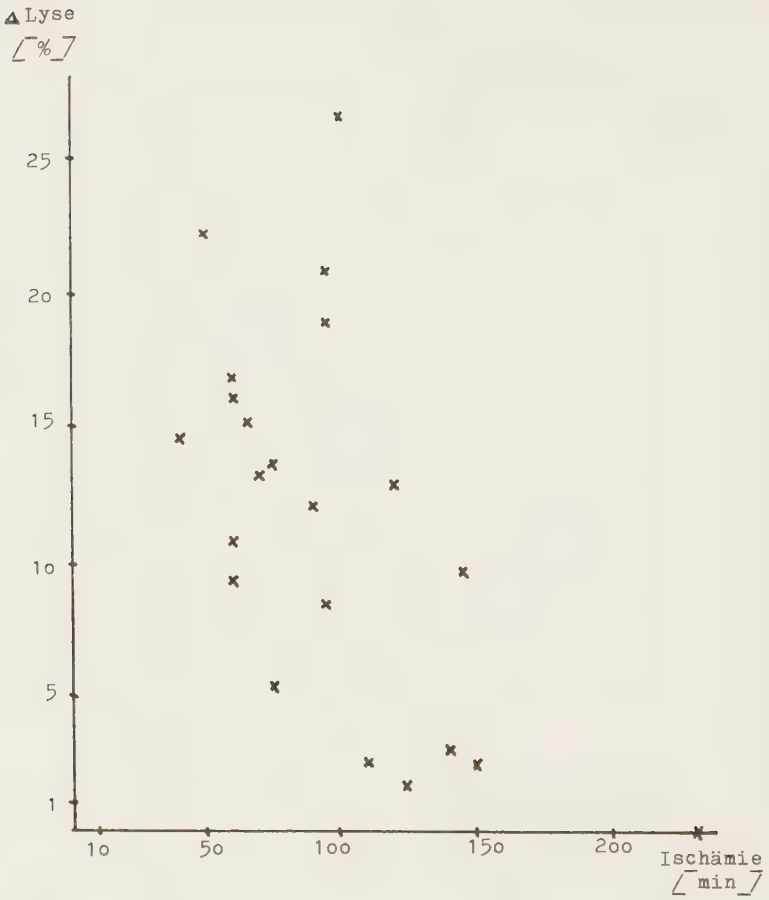



Abb. 3 Korrelation zwischen der Lysezunahme von Plasma 1 nach Plasma 3 und der zugehörigen Ischämiezeit in der Gruppe I.

r = - 0,41.

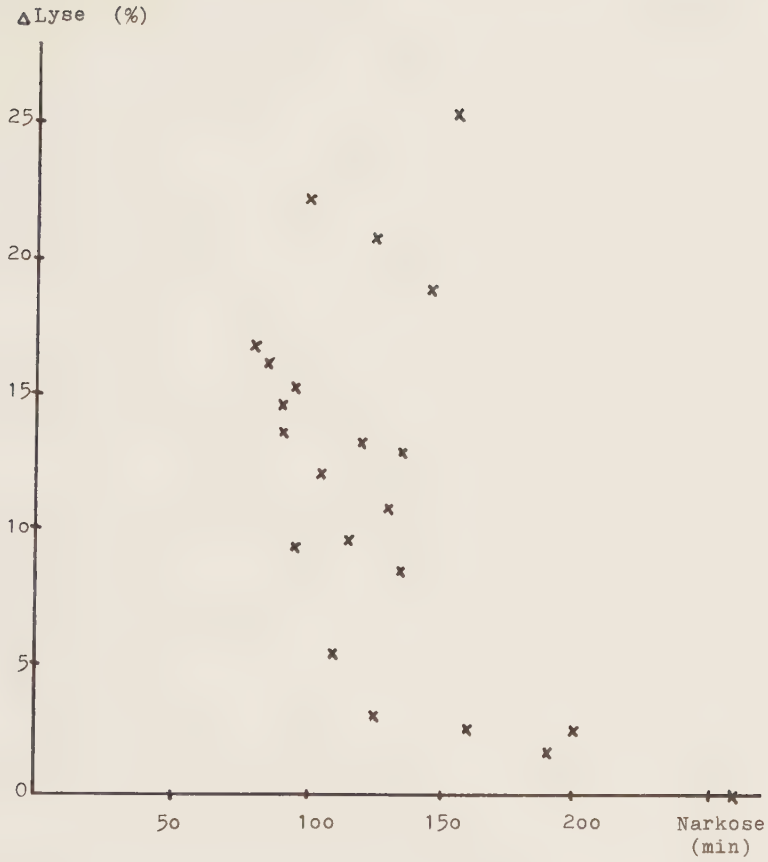



Abb. 4: Korrelation zwischen Narkosedauer und Lysezunahme (in Prozentwerten) von Plasma 1 nach Plasma 3 für die Gruppe I.
r = - 0,5969 .

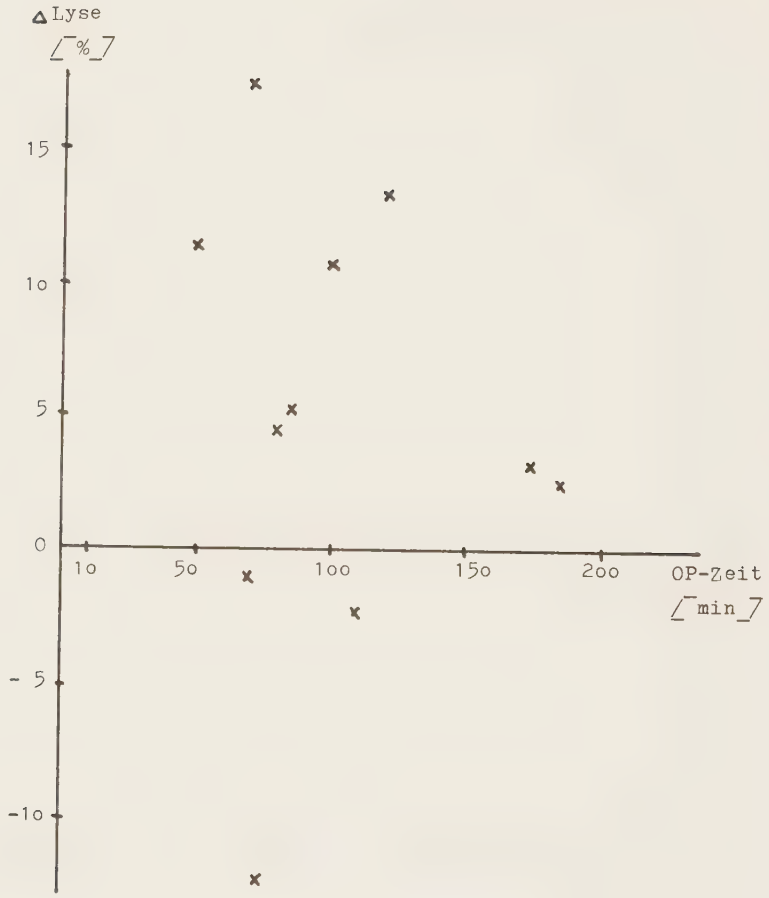



Abb. 5 Korrelation von Operationsdauer und Lysezunahme von Plasma1 nach Plasma3 für die Gruppe II.
r = - 0,8774 .

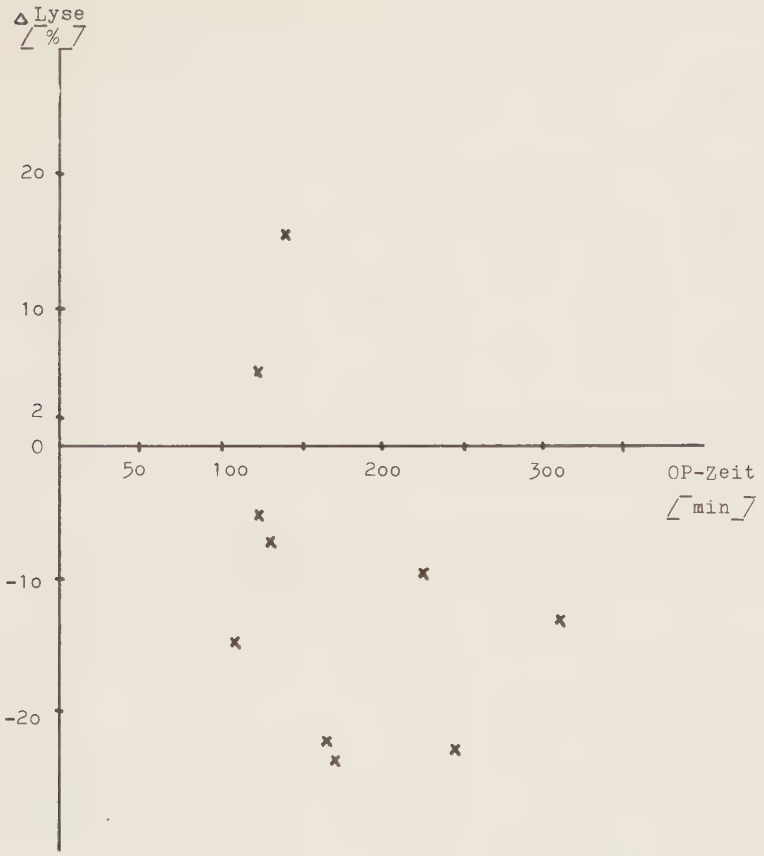



Abb. 6 Korrelation zwischen Operationsdauer und der Lyse-zunahme von Plasma1 nach Plasma3 für die Gruppe III. r = - o,6927 .

Tabelle 17: Korrelation von Operationsdauer und Lysezunahme von Plasma 1 nach Plasma 3 der Gruppe II:

| Patient | OP (min) | ΔLyse (%) |
|---|---|---|
| 1 | 1oo | 1o,7 |
| 2 | 75 | - 12,2 |
| 3 | 85 | 5,3 |
| 4 | 175 | 3,3 |
| 5 | 12o | 13,3 |
| 6 | 11o | - 2,2 |
| 7 | 185 | 2,6 |
| 8 | 8o | 4,6 |
| 9 | 5o | 11,4 |
| 1o | 7o | - o,9 |
| 11 | 7o | 17,4 |

Kovarianz : - 315,91
Varianz(x) : 1886,36
Varianz(y) : 68,72

r = - o,8774

Tabelle 18: Korrelation von Infusionsmenge zu Lyseunterschied von Plasma 1 nach Plasma 3 der Gruppe II:

| Patient | Infusion (ml) | ΔLyse (%) |
|---|---|---|
| 1 | 6oo | 1o,7 |
| 2 | 17oo | - 12,2 |
| 3 | 12oo | 5,3 |
| 4 | 425o | 3,3 |
| 5 | 15oo | 13,3 |
| 6 | 5oo | - 2,2 |
| 7 | 25oo | 2,6 |
| 8 | 15oo | 4,6 |
| 9 | 15oo | 11,4 |
| 1o | 15oo | - o,9 |
| 11 | 1ooo | 17,4 |

Kovarianz : - 1454,18
Varianz (x): 1o61o45,5
Varianz (y): 68,72

r = - o,17o3

Tabelle 19: Korrelation von OP-Dauer und den Lyseunterschieden von Plasma 1 und 3 der Gruppe III:

| Patient | OP (min) | ΔLyse (%) |
|---|---|---|
| 1 | 125 | 5,5 |
| 2 | 17o | - 23,5 |
| 3 | 13o | - 7,3 |
| 4 | 125 | - 5,2 |
| 5 | 145 | - 22,9 |
| 6 | 225 | - 9,5 |
| 7 | 165 | - 12,o |
| 8 | 31o | - 13,o |
| 9 | 14o | 15,9 |
| 1o | 11o | - 14,9 |

Kovarianz : - 165,83
Varianz (x): 368o,28
Varianz (y): 145,57

r = - o,6927

Tabelle 2o: Korrelation von Infusionsmenge und der Differenz der Lyseprozentwerte von Plasma 1 und 3 in der Gruppe III:

| Patient | Infusion (ml) | ΔLyse (%) |
|---|---|---|
| 1 | 1ooo | 5,5 |
| 2 | 145o | - 23,5 |
| 3 | 2ooo | - 7,3 |
| 4 | 325o | - 5,2 |
| 5 | 25oo | - 22,9 |
| 6 | 15oo | - 9,5 |
| 7 | 3ooo | - 12,o |
| 8 | 24oo | - 13,o |
| 9 | 2ooo | 15,9 |
| 1o | 325o | - 14,9 |

Kovarianz : - 2353,17
Varianz (X): 615o27,78
Varianz (y): 145,57

r = - o,2487

Zu Gruppe II:

Die genaue Gegenüberstellung der einzelnen Operationszeiten und der entsprechenden Lysezunahme von Plasma 1 nach Plasma 3 ist aus den Tabellen 17 und 18 zu ersehen; dabei errechnet sich auf für die 1. Kontrollgruppe ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Operationsdauer und den Differenzen der Prozentwerte mit einer negativen Korrelation ($r = -0{,}87$; $p \leq 0{,}01$). Die Abb. 5 veranschaulicht graphisch diesen Zusammenhang. Für den zweiten Untersuchungspunkt (Infusionsmenge) beträgt $r = -0{,}17$ und zeigt somit keine Signifikanz.

Zu Gruppe III:

Wie in Gruppe I und II, so weist auch die 2. Vergleichsgruppe für die Korrelation von OP-Dauer und Lysezunahme ein signifikantes Verhalten auf ($r = 0{,}69$; $p \leq 0{,}05$). (Vgl. Abb. 6 und Tab. 19). Die Korrelation zur Infusionsmenge beträgt $r = -0{,}24$ (Keine Signifikanz; Vgl. Tab. 2o).

Zwischen dem Alter (bzw. Geschlecht) der Probanden und der Veränderung der Prozentwerte von Plasma 1 und 3 läßt sich kein Zusammenhang ermitteln.

3. Laborwerte:

Die Tabellen 21, 22 und 23 enthalten Werte, welche präoperativ bestimmt wurden.

In der Gruppe I befanden sich zwei Erkrankte mit Grenzblutdruckwerten (Pat. Nr. 15 und 18), zwei mit Leukozytenzahlen über 11 ooo (Nr. 12 und 18), zwei hatten Pulswerte über 1oo (Nr. 1o und 16), ein Patient wies einen Blutzuckergehalt von 135 mg % auf (Nr. 14).

Bei Gruppe II zeigten zwei Patienten (Nr. 3 und 9) manifesten Hypertonus, Patient Nr. 9 war zugleich Diabetiker (BZ 32o mg%) und Patient Nr. 1o hatte einen Blutzuckergehalt von 135 mg %.

Gruppe III enthält vier mal Leukozytenwerte über 11 ooo (Nr. 1, 2, 7 und 1o), zwei Patienten zeigten einen Blutzucker über 12o mg % (Nr. 2 und 7), ein Patient hatte eine Sturzsenkung des Blutes von 138/145 (Nr. 1o).

Im Zuge der Vorarbeiten wurden die Fibrinogen-Spalt-Produkte (FSP) mitbestimmt. Es ergaben sich jedoch im Zeitraum bis 3 Stunden nach der Operation keine Anhaltspunkte für eine signifikante Änderung der vorbestehenden FSP-Konzentrationen, so daß auf eine Bestimmung im Hauptversuch verzichtet wurde. Vermutlich ist der oben genannte Zeitraum hierfür zu kurz gewählt.

Tabelle 21 : Labordaten zum Zeitpunkt des OP-Beginns;
Gruppe I:

| Nr. | Quick | Leuko | Hb | Ery | $Hb_E$ | Hkt | P | RR | BSG | BZ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 90 % | 7200 | 12,4 | 4,80 | 26,4 | 43,0 | 80 | 150/85 | - | - |
| 2 | 75 % | 5300 | 12,3 | 4,24 | 29,1 | 43,5 | 84 | 120/80 | 8/17 | 85 |
| 3 | 100 % | 9400 | 14,4 | 4,45 | 32,4 | 46,0 | 95 | 140/100 | 10/17 | - |
| 4 | 93 % | 5400 | 13,4 | 4,76 | 28,2 | 30,9 | 76 | 150/80 | - | 110 |
| 5 | 84 % | 6800 | 12,4 | 3,61 | 34,2 | 40,6 | 72 | 155/90 | - | 105 |
| 6 | 93 % | 4700 | 14,6 | 5,63 | 25,0 | 47,5 | 90 | 130/80 | 4/11 | 66 |
| 7 | 80 % | 7900 | 15,4 | 5,35 | 28,8 | 46,3 | 73 | 140/80 | 13/31 | 75 |
| 8 | 80 % | 4500 | 16,1 | 5,44 | 24,8 | 45,0 | 80 | 140/80 | 1/3 | 94 |
| 9 | 100 % | 8000 | 15,3 | 5,40 | 28,3 | 45,8 | 96 | 130/70 | - | - |
| 10 | 100 % | 5700 | 17,2 | 5,66 | 30,4 | 48,0 | 135 | 140/95 | - | - |
| 11 | 100 % | 8400 | 12,8 | 4,32 | 29,7 | 40,7 | 65 | 120/75 | - | 100 |
| 12 | 100 % | 12400 | 14,7 | 5,04 | 29,1 | 42,0 | 70 | 140/90 | - | 81 |
| 13 | 100 % | 9100 | 17,5 | 5,58 | 31,4 | 53,1 | 84 | 130/70 | - | 83 |
| 14 | 100 % | 10000 | 15,8 | 4,75 | 33,3 | 49,5 | 76 | 140/90 | - | 135 |
| 15 | 100 % | 5100 | 13,7 | 4,22 | 32,5 | 43,5 | 60 | 140/100 | 8/20 | 70 |
| 16 | 100 % | 8800 | 11,5 | 5,10 | 30,4 | 47,2 | 100 | 115/60 | - | 60 |
| 17 | 100 % | 4600 | 14,4 | 4,53 | 31,8 | 43,2 | 75 | 140/70 | - | - |
| 18 | 100 % | 11800 | 15,8 | 4,87 | 32,4 | 36,2 | 80 | 160/80 | - | - |
| 19 | 100 % | 8000 | 15,8 | 5,23 | 30,2 | 37,5 | 76 | 120/80 | - | 70 |
| 20 | 93 % | 5600 | 16,6 | 5,40 | 30,6 | 47,2 | 88 | 115/70 | - | 100 |
| 21 | 86 % | 5400 | 11,9 | 3,40 | 33,0 | 36,5 | 92 | 120/80 | 6/17 | 115 |
| 22 | 80 % | 10400 | 13,3 | 5,05 | 26,4 | 43,0 | 76 | 140/80 | 10/20 | 74 |
| 23 | 100 % | 6200 | 14,5 | 4,70 | 30,8 | 42,5 | 63 | 130/85 | - | 94 |
| $\bar{x}$ | 94 % | 7420 | 14,4 | 4,85 | 30,0 | 43,4 | 82 | 135/80 | | 92 |

Tabelle 22 : Labordaten der Gruppe II:

| Nr. | Quick | Leuko | Hb | Ery | $Hb_E$ | Hkt | P | RR | BSG | BZ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 95 % | 7200 | 13,9 | 4,30 | 32,3 | 41,7 | 64 | 150/80 | - | 100 |
| 2 | 84 % | 4000 | 13,5 | 3,64 | 37,0 | 42,0 | 72 | 145/85 | 9/25 | 76 |
| 3 | 100 % | 5500 | 11,7 | 4,35 | 31,9 | 37,9 | 65 | 190/100 | - | - |
| 4 | 100 % | 8400 | 12,5 | 3,38 | 36,7 | 35,7 | 110 | 160/90 | - | 97 |
| 5 | 80 % | 6300 | 14,1 | 4,52 | 31,2 | 41,6 | 71 | 115/50 | - | 86 |
| 6 | 100 % | 5800 | 16,8 | 5,80 | 28,1 | 47,9 | 80 | 110/65 | 2/4 | 75 |
| 7 | 91 % | 9800 | 15,6 | 4,87 | 32,0 | 45,9 | 84 | 120/80 | 15/45 | 75 |
| 8 | 93 % | 5500 | 11,3 | 4,00 | 28,1 | 38,2 | 68 | 150/85 | 68/118 | 100 |
| 9 | 93 % | 7200 | 15,3 | 4,30 | 35,0 | 45,0 | 92 | 200/100 | 48/87 | 320 |
| 10 | 100 % | 6600 | 13,6 | 3,71 | 32,7 | 43,6 | 84 | 155/90 | - | 136 |
| 11 | 90 % | 4000 | 14,9 | 4,53 | 32,9 | 42,7 | 54 | 120/60 | - | 67 |
| $\bar{x}$ | 93 % | 6390 | 13,9 | 4,31 | 32,5 | 42,0 | 76 | 145/80 | | 112 |

Tabelle 23 : Labordaten der Gruppe III:

| Nr. | Quick | Leuko | Hb | Ery | $Hb_E$ | Hkt | P | RR | BSG | BZ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 90 % | 17100 | 15,6 | 4,47 | 32,8 | 45,3 | 80 | 120/70 | 6/8 | 135 |
| 2 | 76 % | 12300 | 13,8 | 4,60 | 30,0 | 40,0 | 44 | 140/60 | - | 200 |
| 3 | 80 % | 9800 | 14,8 | 4,51 | 30,8 | 43,8 | 76 | 110/80 | - | 90 |
| 4 | 90 % | 6500 | 15,4 | 5,20 | 30,5 | 47,1 | 80 | 140/80 | 6/15 | 102 |
| 5 | 86 % | 6000 | 13,0 | 4,17 | 31,1 | 38,4 | 80 | 110/70 | - | 69 |
| 6 | 93 % | 7200 | 13,9 | 4,31 | 32,2 | 40,4 | 74 | 130/80 | - | - |
| 7 | 100 % | 14200 | 13,4 | 4,02 | 32,8 | 38,8 | 87 | 140/60 | - | 160 |
| 8 | 98 % | 4800 | 11,1 | 3,68 | 30,1 | 32,4 | 65 | 125/80 | 14/35 | 73 |
| 9 | 100 % | 9600 | 14,8 | 4,75 | 31,0 | 46,3 | 80 | 110/65 | 5/18 | 100 |
| 10 | 100 % | 11860 | 13,6 | 3,38 | 30,2 | 33,1 | 80 | 120/70 | 138/145 | - |
| $\bar{x}$ | 91 % | 9940 | 13,9 | 4,31 | 31,3 | 40,6 | 75 | 125/65- | | 115 |

## 4. Zusammenfassung der Ergebnisse:

Die Tourniquetgruppe zeigte eine ständige Zunahme aller errechneten Prozentwerte für die systemische Fibrinolyse von Plasma 1 (Blutabnahme vor Operationsbeginn) bis zu Plasma 4 (Abnahme fünf Stunden nach OP-Ende). Dies entspricht einer signifikanten Steigerung ($P \leq 0{,}05$ zweiseitig nach der Friedmann Rangvarianzanalyse) der systemischen fibrinolytischen Aktivität. Setzt man die Zunahme der Lysewerte von Plasma 1 zu Plasma 3 (Blutprobe zwei Stunden postoperativ) ein, so ergibt sich sogar eine Signifikanz auf dem 1 Prozent Niveau ($p \leq 0{,}01$ zweiseitig).
Bei Gruppe II war zwar eine Zunahme der Lysewerte von Plasma 1 zu Plasma 2 zu verzeichnen, aber zu Plasma 3 hin fiel der Aktivitätsgrad bereits wieder ab.
Gruppe III zeigte sogar einen konstanten Abfall der Fibrinolyseaktivität von Plasma 1 zu Plasma 4 hin, für den aber die angewandten Tests aufgrund der geringen Fallzahl keine Aussage zur Signifikanz zuließen.
Da also trotz gleicher OP-Bedingungen für alle drei Gruppen nur in Gruppe I eine signifikante Steigerung der postoperativen Fibrinolyse zu verzeichnen ist, kann die intraoperative Blutsperre als Ursache hierfür verantwortlich gemacht werden.

Neben diesen Befunden konnte eine statistisch signifikante Korrelation ($P \leq 0{,}01$) zwischen der Dauer des Eingriffs und dem Differenzbetrag der Prozentwerte der Standard-Papier-Fibrinolyse von Plasma 1 und Plasma 3 für alle drei Kollektive nachgewiesen werden. Es besteht ein indirekter Zusammenhang, welcher besagt, daß mit Zunahme der Eingriffszeit der Unterschied zwischen den errechneten Prozentwerten immer geringer wird.

Ebenso läßt sich für die Testgruppe ein signifikanter Zusammenhang ($p \leq 0{,}05$) der Korrelation von intraoperativer Ischämiezeit und der Differenz der Lyseprozente nachweisen. Es zeigt sich, daß mit Zunahme der Dauer der Blutleere der Unterschied zwischen den genannten Lyseprozentwerten von Plasma 1 und Plasma 3 abnimmt.

## V Disskussion

### 1. Literaturübersicht:

Die Tatsache, daß in der frühen postoperativen Phase immer wieder bei Patienten, welche sich einem Eingriff unter den Bedingungen einer Blutsperre der betreffenden Extremität unterzogen, z.T. geringere Thrombosehäufungen zu beobachten waren, veranlaßten verschiedene Autoren, sich mit diesem Problem zu befassen ( 2, 18, 33, 35, 36, 41). Bei einem Studium diesbezüglicher Veröffentlichungen lassen sich teilweise völlig konträre Ergebnisse und Standpunkte finden.
Eine Großzahl von Arbeiten kommen zu gleichen oder sehr ähnlichen Schlußfolgerungen wie Klenerman (32), daß nach intraoperativer Blutsperre ( 37, 4o, 41, 54, 58) bzw. postoperativer Anwendung intermittierender venöser Durchblutungssperren der Wade (Kompressionen, alternierend mit Öffnen des venösen Blutflusses über einen jeweils konstanten Zeitraum) ( 8, 12, 29, 33, 34, 35, 56 ) durch eine Erhöhung der Fibrinolyse, nicht nur lokal im betroffenen Glied, sondern auch systemisch, die Bedingungen für die Entstehung von Thromben reduziert werden. Die Ursache für diese Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität liegt nach Meinung der Untersucher darin, daß während der Blutsperre aus den Gefäßendothelien, vornehmlich den vasa vasorum großer Gefäße und den Intimaendothelien kleiner Adern, in großem Maße Plasminogenaktivatoren freigesetzt, nach dem Lösen der Sperre in den systemischen Kreislauf eingeschwemmt und dort wirksam werden (1o, 15, 36, 37, 46, 48).
Andere Autoren sind jedoch gegensätzlicher Ansicht. Sie folgern aus ihren Untersuchungen, daß allein durch das Trauma des Eingriffs intraoperativ ein Fibrinolyseanstieg zu verzeichnen ist, unabhängig vom Anlegen einer Blutsperre (3), postoperativ auch nach Blutsperre-Eingriffen ein signifikanter Fibrinolyseaktivitätsabfall festgestellt werden muß (24). Ebenso wird in einigen Arbeiten eine Zwischenstellung eingenommen dergestalt, daß sich zwar intra- und kurz postopera-

tiv ein Anstieg der fibrinolysierenden Aktivität zeigt, dieser jedoch einige Stunden nach der Operation bereits wieder abnimmt bzw. sogar unter die Ausgangswerte zurückgeht (36, 48, 61)

Ziel dieser Arbeit war es, das Verhalten der Fibrinolyse im systemischen Kreislauf zu erfassen, wie es sich nach Eingriffen an Extremitäten unter gleichzeitiger Ischämie zeigt, und die Ergebnisse mit den oben zitierten Veröffentlichungen zu vergleichen.
Dabei gingen wir davon aus, daß zur Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität die bisher hauptsächlich angewandten Methoden der 'Euglobulin clot lysis time' (ECLT) (5, 12, 24, 26, 32, 35, 41, 44, 47, 48, 54, 57) und der histochemischen Erfassung der Fibrinolyse nach der Methode von Todd (1, 10, 18, 36) verhältnismäßig ungenaue Ergebnisse liefern. Wir benützten daher die Spontan-Papier-Fibrinolyse nach Goossens (22), die unseres Erachtens aufgrund der photometrischen Auswertbarkeit und ihrem direkten Zusammenhang mit der fibrinolytischen Aktivität des zur Untersuchung stehenden Plasmas eine höhere und genauere Aussagekraft besitzt. Ebenso trägt die Einbeziehung von Kontrollkollektiven, die den gleichen Traumatisierungen wie das Testkollektiv unterworfen waren (durch die Auswahl standardisierter Operationsmethoden bei entsprechenden Erkrankungen bzw. Verletzungen - Kontrollgruppe 1 entspricht völlig der Testgruppe, da es sich beidesmal um Extremitätenoperationen in Form von Osteosynthesen bzw. damit verbundener Materialentferungen handelte) zur adäquaten Vergleichbarkeit und damit zu einer größeren Genauigkeit bei. (Der einzig grundlegende Unterschied zwischen Test- und Vergleichsgruppe bestand in der Blutsperre, der die Patienten der Gruppe I intraoperativ ausgesetzt waren.).

Zu den Ergebnissen im Einzelnen:

2. Das Verhalten der Fibrinolyse in den ersten Stunden nach dem Eingriff:
Anhand der aus den gemessenen Extinktionen errechneten Prozentwerten für die systemische fibrinolytische Aktivität der aufeinanderfolgenden Plasmen jeweils eines Probanden läßt sich eine eindeutig signifikante Zunahme von Operationsbeginn bis zwei Stunden nach Beendigung des Eingriffs in der Gruppe der Patienten mit intraoperativer Ischämie einer Extremität nachweisen. Dieses Ergebnis geht konform mit denen von Klenerman und Mitarbeiter (32) und anderen Autoren (33, 36, 37, 40, 41) gefundenen. Hingegen lassen sich durch unsere Arbeit jene Veröffentlichungen (4, 5, 19, 31, 46, 47), die eine Zunahme der Fibrinolyse allein durch das Trauma der Operation bedingt (und hierbei unabhängig von der Schwere und Dauer des Eingriffs) feststellten, nicht nachvollziehen. Weder die Patientengruppe II (Kontrollkollektiv 1 mit Extremitätenoperationen ohne Blutleere) noch die Gruppe III (Kontrollkollektiv 2) mit ihren abdominellen Eingriffen, ließen einen Anstieg der Fibrinolyse in der postoperativen Phase erkennen. Möglicherweise liegt bei Gruppe II ein intraoperativer Anstieg der fibrinolytischen Eigenschaften des Plasmas vor, da der Mittelwert des zweiten Plasmas - abgenommen fünf Minuten nach dem Ende der OP - innerhalb dieser Gruppe ein Maximum darstellt (vgl. Abb. 1 b); ein signifikanter Zusammenhang läßt sich aber nicht finden.
Die Durchschnittswerte der einzelnen Plasmen der Gruppe III fallen sogar kontinuierlich von 1. zum 4. Wert hin ab, jedoch auch hier nicht in einer statistisch relevanten Weise (vgl. Abb. 1 c).

3. Intraoperative Einflüsse auf das postoperative Fibrinolyse-Verhalten:
Im Testkollektiv (Gruppe I) zeigt sich eine negative Korrelation zwischen der intraoperativen Ischämiezeit und der Zunahme der fibrinolytischen Aktivität im Plasma von OP-Beginn

zum Zweistunden-Wert, was bedeutet, daß mit Andauern der ischämischen Phase der meßbare Unterschied zwischen den einzelnen Plasmen (die ja zu festen Zeitpunkten abgenommen wurden) sich zusehens verringert, und zwar - unter Berücksichtigung der vorliegenden Patientenzahl - in einer auf dem fünf Prozent Niveau signifikanten Weise.
In wieweit hierbei die Operationsdauer mitbestimmend wird, läßt sich mit Sicherheit nicht sagen. Sie steht selbst bei allen drei untersuchten Patientengruppen in einer signifikanten indirekten Korrelation zu den Lyseänderungen, wodurch eine Abhängigkeit der postoperativen Lyse von der Zeitspanne des Eingriffes und der währenddessen einwirkenden Traumatisierungen zu fordern ist.
Hingegen ist ein Einfluß seitens der intraoperativ infundierten Flüssigkeitsmenden, von denen man eine Erniedrigung der Plasminogenkonzentration und der Menge der Aktivatoren erwarten könnte, in keiner der drei Gruppierungen nachzuweisen.
Eine Abhängigkeit der postoperativen Fibrinolyse von Alter oder Geschlecht der Patienten konnte mit dieser Arbeit nicht gefunden werden, obwohl in einigen Arbeiten anderer Autoren hiervon berichtet wird. (3, 52). So kommt Bach (3) zu dem Ergebnis, daß mit zunehmenden Alter die fibrinolytische Aktivität nachläßt. Robertson (52) sieht dagegen eine signifikante Zunahme der Aktivität vom Kind zum Greis, wobei Männer im Vergleich mit gleichaltrigen Frauen geringere Werte aufweisen sollen.

4. Mögliche Ursachen für das aufgezeigte Fibrinolyseverhalten:

Die weitest verbreitete Meinung in der Literatur über die Ursachen, welche zu einem Anstieg der fibrinolytischen Aktivität im Gefolge einer Operation (ohne Berücksichtigung eventueller Blutsperren) führen, liegt darin, daß Aktivatoren des Plasminogens in vermehrtem Maße freigesetzt werden. Der Ort der Freisetzung sei in den Zellen des Endothels für kleinere

und in den vasa vasorum für größere Gefäße zu suchen. (1o, 28, 32, 36, 37, 46, 48, 52). Den Nachweis für die Richtigkeit dieser Lokalisation erbrachten Chakrabarti und Mitarbeiter (15). Die Freisetzung des Aktivators aus den Intimazellen wird nach Ansicht einiger Autoren durch den Einfluß von Katecholaminen vermittelt, die ihrerseits aufgrund der physiologischen Streßreaktion des Organismuses auf Traumen (zu denen auch Operationen zu zählen sind) und Schock verstärkt in den Kreislauf gelangen (5o, 51).
Andere Veröffentlichungen, vor allem jene, die ebenfalls ein Ansteigen der fibrinolytischen Aktivität in der Folge intraoperativer Blutsperren verzeichneten, nehmen eine Erhöhung der Konzentration von Aktivatoren in dem von der Zirkulation ausgenommenen Abschnitt an, da für deren Übertritt aus den Zellen ins Blut während der Stase eine längere Zeitspanne zur Verfügung steht, als dies unter normalen Kreislaufverhältnissen der Fall ist. Nach dem Öffnen der Blutsperre gelangt das so mit Plasminogen angereicherte Blut in den systemischen Kreislauf und bewirkt hier eine Erhöhung der gesamten Fibrinolyserate (32, 36, 37, 4o, 48,52). Eine ähnliche Theorie vertreten jene Autoren, die mittels intermittierender Kompressionen der Waden während der an eine Operation anschließenden Liegezeit die Ausbildung von Thromben zu verhindern suchen (2, 18, 29, 34, 53, 56). Sie nützen dabei einerseits den rein physikotherapeutischen Effekt des mechanischen Auspressens des Unterschenkelvenensystems und der dadurch bedingten künstlichen Verstärkung des venösen Rückstroms zur Verringerung der Thrombosebildung, vermerken andererseits aber auch einen Anstieg der fibrinolytischen Aktivität aufgrund ihrer Maßnahmen, so daß sie einen Übertritt der Aktivatoren aus dem Endothel ins Blut während des Zeitraumes, in dem es sich in einer Art Stase befindet, für wahrscheinlich erachten.

Abschließend bleibt zu bemerken, daß das Anlegen einer Blutsperre während einer Operation mit der nach dem Öffnen dieser Sperre ansteigenden systemischen Fibrinolyse eine ernsthaft zu diskutierende Bedeutung für die Prophylaxe der postoperativen Thrombosen und Embolien darstellen könnte. Es ist ja bekannt, daß die meisten Thrombosen bereits während oder kurz nach einer Operation ihren Ursprung finden (8, 31, 43, 45, 50, 51, 53, 59). Wenn nun die in der frühen postoperativen Phase sich bildenden Mikrothromben durch einen verstärkten Aktivierungsgrad des fibrinolytischen Systems zu einem Großteil sofort wieder lysiert werden, so kann diese Maßnahme die bisherigen Methoden zur Prophylaxe unterstützen und in ihrer Wirkung erhöhen. Daß durch die intraoperative Ischämie einer Extremität eine Erhöhung des fibrinolytischen Potentials gerade für diese ersten bedeutsamen Stunden nach dem Eingriff bewirkt wird, konnte in dieser vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

## VI Zusammenfassung

Es sollte die Frage geklärt werden inwieweit das postoperative Verhalten der Fibrinolyse im systemischen Kreislauf durch die intraoperative Verwendung einer Blutsperre des Operationsgebietes beeinflußt bzw. verändert wird.
Dazu wurden in einer einjährigen Studie 44 Patienten der chirurgischen Poliklinik der Universität München drei Kollektiven zugeordnet und an ihnen obige Fragestellung untersucht.

23 Patienten wurden an den Gliedmaßen operiert unter den Bedingungen der Ischämie. Desgleichen 11 Probanden, jedoch unter Verzicht auf ein Anlegen der Blutsperre, zu Vergleichsuntersuchungen. Weitere 1o Patienten, die sich Routineeingriffen am oberen Abdomen unterziehen mußten, bildeten ein zweites Kontrollkollektiv.

In allen drei Gruppen wurde den Patienten jeweils vor der Operation sowie fünf Minuten, zwei und fünf Stunden nach deren Beendigung je zehn Milliliter venöses Blut zur Bestimmung der Fibrinolyse abgenommen.

Die Auswertung erbrachte für die Gruppe mit der intraoperativen Blutleere eine signifikante Zunahme der fibrinolytischen Aktivität von Operationsbeginn zum Fünf-Stunden-Wert hin.
Die beiden Vergleichsgruppen ließen diesbezüglich keine statistisch faßbare Zunahme erkennen, vielmehr fielen in der Gruppe der abdominellen Eingriffe die Werte laufend ab.
Weiterhin ließen sich statistisch relevante Zusammenhänge zwischen Zunahme der Lysewerte und der Zeitdauer der Ischämie in der Testgruppe nachweisen. Für alle drei Gruppen war die Korrelation von Lysezunahme und der Dauer der jeweiligen Eingriffe statistisch signifikant. Ein Zusammenhang zwischen der Fibrinolysezunahme und der verabreichten Infusionsmenge konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Ebenso wenig ein Einfluß des Alters oder des Geschlechts der Patienten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aberg, M., Nilsson, I.M.: Fibrinolytic activity of the vein wall after surgery.
Br. J. Surg. Vol. 65, 259-262, (1978).

2. Allenby, F., Boardman, L., Pflug, J.J., Calnan, J.S.: Effects of external intermittent compression on fibrinolysis in man.
The Lancet, Dec. 22, (1973), 1412 - 1414.

3. Bach, G., Schulz, F.H., Kothe, W., Evers, G., Feldmann, H: Das Verhalten des Fibrinogens nach Operationen.
Dt. Gesundheitswesen 28, 1320-1322, (1969).

4. Becker, J.: Fibrinolytic activity of the blood and its relation to postoperative venous thrombosis of the lower limbs.
Acta Chir. Scand. 138, 787-792, (1972).

5. Bergentz, S.E., Nilsson, I.M.: Effect of trauma on coagulation and fibrinolysis in dogs.
Acta Chir. Scand. 122, 21-29, (1961).

6. Blatný, J., Urbánek, K., Fischerová, E.: Die fibrinolytische Aktivität des Blutes in der gelähmten oberen Extremität.
Blut XXI, 87-90, (1970).

7. Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica: Staphylokokken--Clumping-Test. Zur Bestimmung von Fibrinogen--Fibrin-Spaltprodukten (FSP) im Serum.
Sonderdruck: Test-Fibel Blutgerinnung.

8. Browse, N.L., Clemenson, G., Bateman, N.T., Gaunt, J.I.: Effect of intravenous dextran 70 and pneumatic leg compression on incidence of postoperative pulmonary embolism.
Br. Med. J., 1281-1284, (1976).

9. Browse, N.L., Jachson, B.T., Mayo, M.E., Negus, d.: The value of mechanical methods of preventing postoperative calf vein thrombosis.
Br. J. Surg. Vol. 61, 219-223, (1974).

1o. Büttner, D., Schmidt, F.C.: Über die fibrinolytische Aktivität der Venenwand.
VASA, Bd. 1, 24-28, (1972, 1).

11. Bunting, S., Noncada, S., Vane, J.R.: Antithrombotic properties of vascular endothelium.
The Lancet, 1o75-1o76, (1977).

12. Butler, M.J., Smith, M., Irving, M.H., Gordon, Y.B., Ratky, S.M., Rivers, J.W.P., Hawkey, C.: The influence of beta-adrenergic blockade upon baseline blood coagulation and fibrinolytic activity and upon the responses to venous occlusion.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 34, 169-18o, (1975)!

13. Butler, M.J., Gordon, Y.B., Irving, M.H., Sola, C.M., Chard, T.: Serum levels of fibrin(ogen) degradation fragment E antigen in the diagnosis of deep vein thrombosis after abdominal and inguinal surgery.
Thromb. Res. Vol. 8, 167-171, (1976).

14. Cavalli-Sforza, L.: Biometrie - Grundzüge biologisch-medizinischer Statistik.
Gustav Fischer Vlg. Sttgt. 1976, 2. Auflg.

15. Chakrabarti, R., Birks, P.M, Fearnley, G.R.: Origin of blood fibrinolytic activity from veins and its bearing on the fate of venous thrombi.
The Lancet, 1288-129o, (1963).

16. Chakrabarti, R., North, W.R.S., Meade, T.W.: The effect of plasma fibrinogen levels on measures of fibrinolytic activity.
Thromb. Haemostas., 39, 45o-454, (1978).

17. Clarke, R.L., Crandi, A., Cliffton, E.E.: Induction of fibrinolysis by venous obstruction.
Angiology 11, Nr. 5,1 , 367-37o, (196o).

18. Clark, W.B., MacGregor, A.B., Prescott, R.J., Ruckley, C.V.: Pneumatic compression of the calf and post-operative deep-vein thrombosis.
The Lancet, 5-7, (1974).

19. Davies, A.J., Strachan, C.J.L., Hurlow, R.A., Stuart, J.: Fibrinolytic activity of tissue surfaces during surgery.
J. Clin. Path. 32, 822-825, (1979).

2o. Ehringer, H., Fischer, M., Lechner, K., Mayrhofer, E.: Thrombolytische Therapie nicht akuter arterieller Verschlüsse.
Dt. Med. Wschr. 12, 61o-614, (197o).

21. Goossens, N.: Über Fibrinolyseaktiviertung in vitro und in vivo durch Nikotinsäure, Heparin und deren Mischungen.
Med. Welt 14, 899-9o3, (1967).

22. Goossens, N.: Standardisierte Fibrinolysebstimmung.
Med. Welt 21/42, 1816-1819, (197o).

23. Griffiths, N.J., Woodford, M., Irving, M.H.: Fibrinolytic capacity after surgical operation.
Brit. J. Surg. 63 (8), 688, ;(1976).

24. Griffiths, N.J., Woodford, M., Irving, M.H.: Alteration in fibrinolytic capacity after operation.
The Lancet, 635-637, (1977).

25. Haas, S., Wriedt-Lübbe, I., Glümel, G.: Mechanismus der Fibrinolyseaktivierung und der Fibrinolysehemmung.
Med. Welt. Bd. 29/6, 2o9-211, (1978).

26. Harenberg, J., Walter, E., Weber, E.: Die intraindividuelle Streuung der fibrinolytischen Aktivität bei Probanden.
Klin. Wchr. 56, 445-448, (1978).

27. Hawinger, J., Niewiarowski, S., Gurewich, V., Thomas,D.P.: Measurement of fibrinogen and fibrin degradation produkts in serum by staphylococcal clumping test.
J. Lab. Clin. Med., 93-1o8, (197o).

28. Hegt, V.N.: Relations between activation and inhibition of fibrinolysis in the walls of human arteries and veins.
Thrombos. Haemostas. 38, 4o7-419, (1977).

29. Hills, N.H., Pflug, J.J., Jeyasingh, K., Boardman, L., Calnan, J.S.: Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf. Brit. Med. J., 131-135, (1972).

30. Jaenecke, J.: Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie. GTV 2. Alg, Sttgt. 1976.

31. Johansson, E., Ericson, K., Asard, P.E.: Postoperative leg vein thrombosis and pulmonary embolism after upper abdominal operations. Acta Chir. Scand. 141, 522-525, (1975).

32. Klenerman, L., Mackie, I., Chakrabarti, R., Brozovic, M., Stirling, Y.: Changes in haemostatic system after application of a tourniquet. The Lancet, 970-972, (1977).

33. Klenerman, L., Crawley, J.: Limb blood flow in the presence of a tourniquet. Acta Orthop. Scand. 48, 291-295, (1977).

34. Knight, M.T.N., Dawson, R.: Reduction of the incidence of deep vein thrombosis (DVT) in the legs by intermittent compression of the arms. Brit. J. Surg. 63,(8), 688, (1976).

35. Knight, M.T.N, Dawson, R.: Effect of intermittent compression of the arms on deep venous thrombosis in the legs. The Lancet, 1265-1267, (1976).

36. Larsson, J., Risberg, B.: Ischemia-induced changes in tissue fibrinolysis in human legs. Bibl. Anat. 15, 556-558, (1977).

37. Larsson, J., Risberg, B.: Fibrinolytic activity in human legs in tourniquet ischemia. Thromb. Res. 11, 817-825, (1977).

38. Lipiński, B., Hawinger, J., Jeljaszewicz, J.: Staphylococcal clumping with soluble fibrin monomer complexes. J. Exp. Med. 126, 979-988, (1967).

39. Metze, R., Linke, P.G.: Ein Schnelltest zur Erfassung fibrinolytischer Aktivität.
Z. med. Labortechn. 13, 75-78, (1972).

40. Mullick, S.: The tourniquet in operations upon the extremities.
Surg. Gynecol, Obstet. 146, 821-825, (1978).

41. Mysliwiec, M., Kornblihtt, L., Benedetta-Donati, M.: Fibrinolysis and tourniquet: Evidence from rats.
The Lancet, 1o26, (1977).

42. Nilsson, I.M., Robertson, B.: Effect of venous occlusion and fibrinolytic components in normal subjects.
Thromb. Diathes. haemorrh. 2o, 397-4o7, (1968).

43. O'Brien, J.R., Tulevski, V.G., Etherington, M., Madgwick: Platelet function studies before and after operation and the effect of postoperative thrombosis.
J. Lab. Clin. Med. 83/3, 342-354, (1974).

44. O'Bbrien, T.E., Hadley, H., Irving, M.H.: Fibrinolytic activity in gastric venous blood.
Gastroenterology 76, 5o9-514, (1979).

45. O'Donnell, Th., Abbott, W.M., Darling, R.C.,: DVT or not DVT? That is the question.
Surgery 79/6, 6o7-7o8, (1976).

46. Pandolfi, M., Nilsson, I.M.: On coagulation and fibrinolysis in trauma and shock.
Europ. Surg. Res. 4, 153-165, (1972).

47. Popov-Cenić, S., Müller, N., Kladetzky, R.G., Hack, G., Lang, U., Safer, A., Rahlfs, V.W.: Durch Prämedikation Narkose und Operation bedingte Änderung des Gerinnungs- und Fibrinolysesystems und der Thrombozyten. Einfluß von Dextran und Hydroxyäthylstärke (HÄS) während und nach Operationen.
Anästhesist 26, 77-84, (1977).

48. Rawles, J.M., Warlow, C., Ogston, E.: Fibrinolytic capacity of arm and leg veins after femoral shaft fracture and acute myocardial infarction.
Brit. Med. J. 61-62, (1975).

49. Rickman, F.D., Handin, R., Howe, J.P., Alpert, J.S., Dexter, L., Dalen, J.E.: Fibrin split products in acute pulmonary embolism.
Ann. Intern. Med. 79, 664-668, (1973).

5o. Risberg, B.: Fibrinolysis and Trauma.
Europ. Surg. Res. 1o, 373-381, (1978).

51. Risberg, B.: Surgery and fibrinolysis.
J. Surg. Res. 26, 698-715, (1979).

52. Robertson, B.R., Pandolfi, M, Nilsson, I.M.: Fibrinolytic capacity in healthy volunteers at different ages as studied by standardizes venous occlusion of arms and legs.
Acta med. Scan. 191, 199-2o2, (1972).

53. Sabri, S., Roberts, V.C., Cotton. L.T.: Prevention of early postoperative deep vein throbosis by intermittent compression of the leg during surgery.
Brit. Med. J., 394-396, (1971).

54. Shaper, A.G., Marsh, N.A., Patel, I., Kater, F.: Response of fibrinolytic activity to venous occlusion.
Brit. Med. J. , 571-573, (1975).

55. Simpson, J.M.: Fibrinolytic activity and postoperative deep vein Thrombosis.
The Lancet, 352, (1974).

56. Skillman, J.J., Collins, R.E.C., Coe, N.P., Goldstein, B.: Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: A controlled, randomized trial of external pneumatic compression boots.
Surgery 83/3, 354-358, (1978).

57. Sudhakaran Menon, I., Dewar, H.A.: Increased fibrinolytic activity in venous blood hemiplegic limbs.
Brit. Med. J., 613-615, (1967).

58. Tighe,J.R., Swan, H.T.: Fibrinolysis and venous obstruction.
Clin. Sci. 25, 219-222, (1963).

59. Tsapogas, M.J., Miller, R., Peabody, R.A., Eckert, C.L.: Detection of postoperative venous thrombosis and effectiveness of prophylactic measures. Arch. Surg. 1o1, 149-154, (197o).

6o. Warren, B.A., Khan, S., Chauvin, W.J.: Endothelial cell activity in haemostasis and thrombosis in arteries. Bib. anat. 16, 396-4o2, (1977).

61. Ygge, J.: Changes in blood coagulation and fibrinolysis during the postoperative periode. Amer. J. Surg. 119, 225-231, (197o).

62. Zehnder, M.: Flüssiges Blut durch Thrombolyse in doppelt unterbundenen Gefäßstrecken. Helv. Chir. Acta. 3, 162-18o, (1947).

Nachtrag:

63. Nakahara, M., Sakahashi, H.J.: J. Bone Jt. Surgery 43 A, 1345, (1967).

Lebenslauf:

Am 14. September 1955 wurde ich als erster von zwei Söhnen des Maurers Alois Kristen und dessen Ehefrau Marianne, geborene Weininger, in Kircheiselfing (heute Kreis Rosenheim) geboren.
Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule in Kircheiselfing trat ich im September 1966 in das Luitpold-Gymnasium in Wasserburg am Inn ein und legte dort im Juni 1975 das Abitur ab.
Seit dem Wintersemester 1975 / 76 studiere ich Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Im August 1977 unterzog ich mich der Ärztlichen Vorprüfung. Den ersten Teil der Ärztlichen Staatsprüfung bestand ich im August 1978, den zweiten Teil im August 1980.
Mein Studium beendete ich mit dem erfolgreichen Ablegen des dritten Teils des Staatsexamens im Oktober 1981.